

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Pathophysiologie,
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen

**Untersuchung der Bedeutung von Sphingosin-1-Phosphat auf Ausmaß und
Häufigkeit der koronaren In-Stent-Restenose**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Isa Lehmann
aus Essen
2013

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. B. Levkau

2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. D. Hermann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Dezember 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Atherosklerose	6
1.2	High Density Lipoproteine (HDL).....	9
1.3	Sphingosin-1-Phosphat (S1P).....	11
1.4	Koronare Herzkrankheit (KHK).....	13
1.4.1	Definition der KHK	13
1.4.2	Epidemiologie der KHK.....	13
1.4.3	Ätiologie der KHK.....	13
1.4.4	Klinik und Einteilung der KHK	14
1.4.5	Diagnostik der KHK.....	15
1.4.6	Therapie der KHK	16
1.5	Restenose	19
1.6	Anatomie der Koronarien	21
1.7	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit.....	23
2	Methodik.....	24
2.1	Patientenkollektiv	24
2.1.1	Einschlusskriterien:	24
2.1.2	Ausschlusskriterien:	24
2.1.3	Studienablauf:	24
2.2	Bestimmung von HDL und S1P im Plasma	26
2.3	Berechnung der Zielparameter.....	27
2.4	Quantitative Koronarangiografie (QCA)	28
2.4.1	Methode der QCA-Durchführung	29
2.4.2	Definition und Berechnung der Stenose / Restenose	33
2.5	Statistik	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Vorstellung des Patientenkollektivs	36
3.1.1	S1P-Parameter im Patientenkollektiv bei Indexintervention.....	40
3.2	Beschreibung der Zielläsionen bei Indexintervention	41
3.3	Ergebnisse der QCA der Zielläsion bei der Indexintervention	43
3.4	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei	
	Indexintervention und dem Stenosegrad bei Indexintervention.....	44

3.5	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Indexintervention und dem Gesamt-KHK-Schweregrad..... bei Einschluss	46
3.5.1	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Indexintervention und der Anzahl der betroffenen Koronargefäße bei Indexintervention	46
3.5.2	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Indexintervention und der Ausprägung pektanginöser Beschwerden zum Zeitpunkt der Indexintervention	54
3.6	Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Index- intervention und Parametern der linksventrikulären Funktion bei Indexintervention	56
3.6.1	Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Indexintervention und BNP bei Indexintervention.....	56
3.6.2	Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Indexintervention und der angiografisch bestimmten Ejektionsfraktion bei Indexintervention	61
3.7	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Index- intervention und der Thrombozytenzahl bei Indexintervention	65
3.8	Ergebnisse des Follow up	66
3.8.1	Patientenkollektiv und Procedere bei Follow up	66
3.8.2	Vergleich der S1P-Parameter bei Indexintervention und im Follow up	67
3.8.3	Ergebnisse der QCA der Zielläsionen bei Follow up.....	69
3.8.4	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern und der..... Ausprägung der Restenose bei Wiedervorstellung	70
3.8.5	Untersuchung von S1P-Parametern bei Indexintervention bei Patienten mit Änderungen der pektanginösen Beschwerdesymptomatik	72
3.8.6	Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Wiedervorstellung und Parametern der linksventrikulären Funktion bei Wiedervorstellung.....	74

3.8.7	Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Wieder-	
	vorstellung und der Thrombozytenzahl bei Wiedervorstellung.....	76
4	Diskussion.....	77
4.1	S1P und Ergebnisse der QCA.....	77
4.2	S1P und Anzahl der betroffenen Koronargefäße	79
4.3	S1P und Schweregrad der AP-Symptomatik (CCS-Grad)	81
4.4	S1P und Marker der linksventrikulären Funktion.....	82
4.5	S1P und Thrombozyten	85
4.6	Verlauf der S1P-Parameter	85
4.7	Einfluss von Medikamenten auf den S1P-Stoffwechsel	86
4.8	Zusammenfassung.....	87
4.9	Limitationen.....	88
	Literaturverzeichnis	89
	Anhang.....	101
	Tabellenverzeichnis	101
	Abbildungsverzeichnis	103
	Abkürzungsverzeichnis	104
	Danksagung.....	107
	Lebenslauf	108

1 Einleitung

1.1 Atherosklerose

Bereits 1856 beschrieb Rudolf Virchow die Atherosklerose als eine chronisch-proliferative Entzündung der Gefäßwand (Ross et al., 1977). Laut Definition der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahr 1957 handelt es sich dabei um eine „variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalkablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ (Bühling, 2004). Die so entstehenden atherosklerotischen Läsionen werden auch als Plaques bezeichnet. Laut neueren Definitionen ist die Atherosklerose eine inflammatorische, systemische Erkrankung, die vor allem große und mittlere Arterien vom muskulären oder elastischen Typ befällt (Nickening und Böhm, 2004). Die in der Gefäßwand stattfindenden Veränderungen führen im Verlauf der Erkrankung zur Lumeneinengung des Gefäßes und somit zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses (Nickening und Böhm, 2004 ; Reinecke et al., 2005 ; Ross, 2005), die schließlich zu einer Minderversorgung der von der Arterie versorgten Organe, beziehungsweise Körperregionen führt. Prinzipiell kann sich die Atherosklerose in den Arterien aller Körperregionen manifestieren, besonders davon betroffen sind jedoch die Arterien in Herz, Gehirn und Extremitäten (Nickening und Böhm, 2004 ; Ross, 2005).

Bezüglich der Pathogenese atherosklerotischer Plaques veröffentlichten Ross et al. 1977 eine Abhandlung über die sogenannte „response to injury“-Hypothese, die bis heute eine anerkannte Grundlage für die Erklärung der Atherogenese darstellt (Ross et al., 1977). Darin beschrieben sie die Entstehung atherosklerotischer Läsionen als eine Reaktion des Gefäßes auf eine Form von Verletzung, die auf das arterielle Endothel einwirkt. Diese Hypothese wurde von den Autoren mehrfach erweitert beziehungsweise aktualisiert (Ross, 1993 ; Ross, 2005 ; Ross et al., 1977).

Die folgende Abhandlung stellt eine Zusammenfassung der von Ross et al. bislang zu diesem Thema publizierten Daten dar:

Ausgangspunkt der Entwicklung einer Atherosklerose ist, wie bereits oben beschrieben, die Schädigung des arteriellen Endothels. Diese Schädigung kann durch unterschiedliche Arten von Noxen hervorgerufen werden, so zum Beispiel durch mechanische Faktoren (wie erhöhte, auf das Endothel einwirkende Scherkräfte an bestimmten anatomischen Stellen), oxidiertes LDL, Homocystein, Toxine, Viren, immunologische Prozesse etc.. Die Einflüsse führen zu einer Reihe von Veränderungen auf Ebene der Endothelzellen, die den ersten Schritt in der Atherogenese darstellen - der endothelialen Dysfunktion. Zunächst kommt es zu einer gestörten Zell-Zell-Interaktion der Endothelzellen und somit zu einer gesteigerten Permeabilität des Endothels gegenüber unterschiedlichen Blutbestandteilen, wie zum Beispiel Lipiden und Immunzellen. Die gestörte Interaktion zwischen dem Endothel und dem darunterliegenden Gewebe sorgt dafür, dass das subendotheliale Bindegewebe stellenweise frei liegt, was wiederum einen Reiz für die Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten darstellt (38). Die aktivierten Thrombozyten sezernieren eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel den platelet derived growth factor (PDGF). Außerdem wird das Endothel selbst „aktiviert“, das heißt es beginnt seinerseits eine Reihe proinflammatorischer Zytokine, Adhäsionsmoleküle und Wachstumsfaktoren, wie Monocyte-Colony Stimulating Factor (M-CSF), Interleukin-1 (IL-1), Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α), Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) und Prostaglandin -I₂ (PG-I₂) zu bilden. Dadurch kommt es zur Migration von Leukozyten (T-Lymphozyten und Monozyten) in die Gefäßwand. Die nächste Entwicklungsstufe der atherosklerotischen Läsion sind die sogenannten „fatty streaks“ mit ihrem Charakteristikum, den „Schaumzellen“. Diese entstehen dadurch, dass die eingewanderten Makrophagen die in der Gefäßwand deponierten Lipide phagozytieren (Bühling, 2004 ; Nickening und Böhm 2004). Durch den von aktivierten Thrombozyten gebildeten PDGF kommt es zur Migration von glatten Gefäßmuskelzellen (vascular smooth muscle cells = VSMC) aus der darunterliegenden Gefäßmedia. Des Weiteren kommt es zur Aktivierung von T-Lymphozyten. Die vorhandenen Immunzellen produzieren ihrerseits chemotaktische Zytokine und Wachstumsfaktoren, die die inflammatorische Reaktion weiter vorantreiben. Dadurch angelockt wandern weitere Immunzellen in die Gefäßwand ein, es kommt zur Ausbildung der „Intermediärläsion“. Die VSMC beginnen unter dem Einfluss der

Wachstumsfaktoren zu proliferieren und bilden eine lose angeordnete bindegewebige Matrix.

Durch den zunehmenden Gehalt an Zellen und die vermehrte Matrixproduktion vergrößert sich das Volumen der Läsion, bis sie schließlich in das Gefäßlumen hineinragt.

Schreitet die Entwicklung weiter voran, bildet sich die „komplexe“ oder „Spätläsion“ aus. Diese enthält einen nekrotischen Kern, bestehend aus Immunzellen, Lipiden und Zelldebris, der von einer fibrösen Kappe bedeckt wird. Die Spätläsion vermag durch Leukozytenansammlung und Eintritt von Lipiden aus dem Blutstrom weiter zu wachsen, bis sie schließlich das Gefäßlumen einengt und somit den normalen Blutfluss beeinträchtigt.

Durch die chronischen Entzündungsprozesse innerhalb der Läsion wird diese im weiteren Verlauf zunehmend instabil. Aktivierte Makrophagen sezernieren Metalloproteinasen und andere hydrolytische Enzyme (Galis et al., 1994), wodurch es zum Abbau der Matrix und zur Ausdünnung der fibrösen Kappe kommt. Diese kann schließlich einreißen - ein Vorgang der als Plaqueruptur bezeichnet wird. Durch diesen Vorgang bekommen das Innere der Gefäßwand und der Plaqueinhalt Kontakt zum vorbeifließenden Blut (Nickening und Böhm, 2004), es kommt zur Aktivierung von Thrombozyten und nachfolgend der Gerinnungskaskade und somit zur Bildung eines Thrombus, der das Gefäß ganz oder teilweise verlegen kann (Nickening und Böhm, 2004 ; Reinecke et al., 2005). Mehr als 50 % aller akuten Myokardinfarkte sind auf eine solche Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombosierung zurückzuführen (Chilton, 2004 ; Nickening und Böhm, 2004 ; Ross, 2005).

Ein weiterer Mechanismus eines Myokardinfarktes - neben der Verlegung des Gefäßes durch einen Thrombus - ist die sogenannte Mikroembolisation, bei der im Anschluß an eine Plaqueruptur der Inhalt der Läsion (Lipide, nekrotische Zellen, etc.) in die Endstrombahn des entsprechenden Gefäßes geschwemmt wird und dort kleine Gefäße verlegt (Heusch et al., 2009).

1.2 High Density Lipoproteine (HDL)

Die HDL gehören zur Gruppe der Lipoproteine, deren Aufgabe der Transport der hydrophoben Lipide im wässrigen Medium des Blutplasmas ist (Königshoff und Brandenburger, 2004). Wie der Name schon vermuten lässt, bestehen sie aus einem hydrophoben Lipidanteil und einem hydrophilen Proteinanteil und Apoproteinen (Horn et al., 2003). Benannt werden die Lipoproteine nach ihrer Dichte, wobei diese mit abnehmendem Lipidanteil beziehungsweise zunehmendem Proteinanteil ansteigt (Chylomikronen < Very Low Density Lipoproteinen (VLDL) < Low Density Lipoproteine (LDL) < HDL (Horn et al., 2003; Königshoff und Brandenburger 2004). HDL haben dabei eine Dichte von 1063 bis zu 1210 g/ml (Forti und Diamant, 2006). Jeder der Lipoproteinfraktionen kommt im Organismus eine eigene Funktion zu. Da für die hier untersuchte Pathogenese der Atherosklerose aber vor allem die cholesterinreichen Lipoproteine, nämlich LDL und HDL, von Bedeutung sind, sollen im folgenden nur diese näher erläutert werden.

LDL sind besonders cholesterinreich. Ihre Aufgabe besteht im Transport von in der Leber synthetisiertem Cholesterin zu den extrahepatischen Geweben (Löffler, 2001). In ihrer oxidierten Form (ox-LDL) sind sie ein wichtiger Faktor in der Initiation (Schädigung der Endothelzellen) und Progression (Aktivierung von Makrophagen und chemotaktischer Lockstoff für weitere Monozyten) der Atherosklerose (Ross, 2005 ; Ross et al., 1977).

Die Hauptaufgabe der HDL ist der sogenannte „reverse Cholesterintransport“ (Horn et al., 2003 ; Löffler, 2001), dessen Prinzip 1966 von Glomset erstmals beschrieben wurde (Glomset et al., 1966). Hierbei handelt es sich um die Befähigung des HDL-Cholesterins (HDL-C), überschüssiges Cholesterin von peripheren Zellen aufzunehmen und zurück zur Leber zu transportieren, wo es dann über die Galle ausgeschieden oder, via enterohepatischem Kreislauf, wiederverwertet wird. Somit entfernt das HDL-C überschüssiges Cholesterin aus der Zirkulation und dem Gefäßbett und vermindert nicht nur die Formation neuer, sondern auch die Progression bereits bestehender arteriosklerotischer Plaques (Young et al., 2004). Diese und andere positiven Eigenschaften des HDL-C machen es zu einem bedeutsamen protektiven Element in der Pathogenese der Atherosklerose, sodass ein niedriger HDL-C-Spiegel als einer der Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung der KHK gilt (Assmann et al, 1996 ;

Gordon et al., 1977). Tatsächlich übt das HDL-C seine Einflüsse in jeder Entwicklungsstufe der atherosklerotischen Läsion aus. So zeigt es seine protektiven Eigenschaften bereits bei der Initiation der Atherosklerose - auf der Ebene der endothelialen Dysfunktion: HDL verhindern die Oxidation von LDL und hemmen somit die chemotaktischen Eigenschaften des ox-LDL (Ng et al., 2001). Des Weiteren hilft das HDL-C bei der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion des Endothels (von Eckardstein und Rohrer, 2009). Es hemmt die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle für Leukozyten, so zum Beispiel des VCAM-1 und des ICAM-1 (Barter et al., 2002 ; Cockerill et al., 1995).

Durch Hemmung der durch PDGF induzierten Migration der VSMC wirkt es auf der Ebene der „fatty streaks“ protektiv auf die Atheroskleroseentstehung ein (Damirin et al., 2007).

Des Weiteren kommt es unter dem Einfluss des HDL zu einer verminderten Bildung von Molekülen, die bei der Aufrechterhaltung beziehungsweise dem Fortschreiten des inflammatorischen Prozesses in jeder der oben genannten Entwicklungsstufen der Atherosklerose eine Rolle spielen. So vermindert es u.a. die Bildung von Chemokinen, die die weitere Einwanderung von Immunzellen in die Läsion fördern,

(wie dem MCP-1 für Makrophagen (Tölle et al., 2008) und proinflammatorischen Zytokinen, wie zum Beispiel dem TNF- α (Carpintero et al., 2010)).

Letztlich gibt es Studien, die belegen, dass das HDL nicht nur bestehende Plaques zu stabilisieren (Shaw et al., 2008) und ihre Entwicklung zu verlangsamen (Choudhury et al., 2004), sondern auch eine Regression selbiger herbeizuführen vermag (Nicholls et al., 2005).

1.3 Sphingosin-1-Phosphat (S1P)

Sphingosin-1-Phosphat ist ein biologisch aktives Lipid aus der Gruppe der Sphingolipide. Sphingolipide sind Bestandteile aller eukariontischer Zellmembranen (Kim et al., 2009). Grundstein für die S1P-Synthese ist das Sphingomyelin (Karliner, 2009). Dieses wird zunächst hydrolysiert, wobei Sphingosin entsteht. Durch Bindung einer Phosphatgruppe wird dieses zum Sphingosin-1-Phosphat - ein Schritt der durch das Enzym Sphingosin-Kinase Typ 1 und 2 katalysiert wird (Le Stunff et al., 2004).

S1P fungiert sowohl als intrazellulärer second messenger (Kim et al., 2009), als auch als extrazellulärer Botenstoff. Seine extrazellulären Wirkungen entfaltet es durch Bindung an fünf verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren - genannt S1P₁₋₅ (Means und Brown, 2009). Lange Zeit galten Thrombozyten als eine der Hauptquellen des im Blut vorkommenden S1P (Yatomi et al., 1997). Neueren Studien zufolge dienen auch Erythrozyten und Gefäßendothelzellen als Quelle für S1P im Blut (Hänel et al., 2007). Im Blutplasma ist S1P zu über 60 % an Lipoproteine gebunden (in absteigender Reihenfolge an HDL > LDL > VLDL), ein weiterer Teil wird an Albumin gebunden transportiert (Murata et al., 2000).

S1P ist nachgewiesenermaßen als Botenstoff an diversen physiologischen aber auch pathologischen Prozessen beteiligt: So spielt es eine Rolle im Immunsystem (Rivera et al., 2008), sowie bei Erkrankungen des autoimmunologischen Formenkreises (Hu et al., 2011 ; Jana und Pahan, 2010), bei der Inflammation (Roviezzo et al., 2011) und bei Krebserkrankungen (Sabbadini, 2006). Des Weiteren spielt es eine bedeutsame Rolle im kardiovaskulären System und der Pathogenese der Atherosklerose. Während dem „freien“ (ungebundenen) S1P hierbei sowohl pro- als auch antiatherogene Eigenschaften nachgesagt werden (Okajima, 2002 ; Sattler und Levkau, 2009) ist in den letzten Jahren zunehmend das HDL-gebundene S1P als antiatherogen wirkendes Molekül in den Fokus des Interesses gerückt. Wie Sattler et al. 2009 berichteten, sprechen sich alle bislang zu diesem Thema gemachten Publikationen für einen förderlichen, protektiven Einfluss des HDL-gebundenen S1P auf das kardiovaskuläre System aus, indem es einige der kardioprotektiven und antiatherogenen Eigenschaften der HDL zu vermitteln scheint (Argraves und Argraves, 2007 ; Karliner, 2009 ; Keul et al., 2007 ; Sattler und Levkau, 2009). In der Pathogenese der Atherosklerose übt das HDL-S1P seine antiatherogenen Einflüsse auf jeder Entwicklungsstufe der Läsion aus,

indem es unter anderem auf die Funktion der Endothelzellen, VSMCs und Leukozyten einwirkt (Argraves und Argraves, 2007): HDL-S1P inhibiert die zytotoxischen Effekte des ox-LDL (Kontush et al., 2007) und unterstützt die Aufrechterhaltung der endothelialen Barrierefunktion (Argraves und Argraves, 2007). Weiterhin hemmt es die Expression der endothelialen Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 (Kimura et al., 2006), sowie des auf Makrophagen wirkenden Chemokins MCP-1 (Tölle et al., 2008) und vermindert dadurch die Einwanderung von Leukozyten in die atherosklerotische Läsion. Ferner wird die durch PDGF-induzierte Migration der VSCMs gehemmt (Damirin et al., 2007). Seine kardioprotektiven Eigenschaften scheint das HDL-S1P insbesondere im Zusammenhang mit der myokardialen Ischämie auszuüben: In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass es antiapoptotisch auf Kardiomyozyten wirkt, die Infarktgröße reduziert (Theilmeier et al., 2006) und die myokardiale Durchblutung verbessern kann, indem es die NO-Synthese durch Endothelzellen stimuliert und somit eine Vasodilatation im entsprechenden Gefäß hervorruft (Nofer et al., 2004).

1.4 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.4.1 Definition der KHK

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien (Donner-Banzhoff et al., 2011 ; Herold, 2007). Durch stenosierende Veränderungen an den Koronarien, die den Blutfluss beeinträchtigen, kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzen, was schließlich zu einer Myokardischämie führt (Donner-Banzhoff et al., 2011 ; Herold, 2007 ; Reinecke et al., 2005). Diese kann sich klinisch als Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörung oder plötzlicher Herztod manifestieren (Herold, 2007).

1.4.2 Epidemiologie der KHK

Laut WHO steht die KHK an erster Stelle der Todesursachen, sowohl in den Industrienationen als auch weltweit (WHO, 2004). Auch in Deutschland führt die KHK mit ihren unterschiedlichen Manifestationsformen (chronisch ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) die Todesursachenstatistik an (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2010) und war im Jahre 2009 für rund 15 % aller Sterbefälle verantwortlich. Dabei sind Männer häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen (Donner-Banzhoff et al., 2011 ; Herold, 2007).

1.4.3 Ätiologie der KHK

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine KHK-Entstehung können in „klassische“ Risikofaktoren und „neuere“ Risikofaktoren eingeteilt werden. Zu den „klassischen“ Faktoren zählen:

- Alter (> 45. Lebensjahr bei Männern / > 55. Lebensjahr bei Frauen)
- männliches Geschlecht
- Dyslipidämie (LDL-Erhöhung / HDL-Verminderung)
- Diabetes mellitus
- arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Adipositas

- körperliche Inaktivität
- familiäre Disposition
- psychosoziale Faktoren (psychischer Stress / niedriger sozioökonomischer Status)

Die neueren Risikofaktoren wurden in den letzten Jahren als mögliche Risikoprädiktoren identifiziert. Sie umfassen:

- Hyperfibrinogenämie
- Hyperhomocysteinämie
- erhöhtes Lipoprotein (a)
- Hyperkoagulabilität (Faktor VII, von-Willebrandt-Faktor, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor)

Darüber hinaus wird häufig auch eine Einteilung in beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Risikofaktoren vorgenommen. Zu den nicht-beeinflussbaren Faktoren gehören Alter, Geschlecht und familiäre Disposition. Die Gruppe der (mittels Lebensstiländerung oder medikamentös) beeinflussbaren Faktoren umfasst entsprechend die übrigen Faktoren (Donner-Banzhoff et al., 2011 ; Nickening und Böhm, 2004 ; Reinecke et al., 2005).

1.4.4 Klinik und Einteilung der KHK

Klinisch kann die KHK zwei unterschiedliche Entitäten umfassen: die stabile Angina Pectoris (AP) und das akute Koronarsyndrom. Dieses umfasst wiederum die instabile AP und den akuten Myokardinfarkt . Da es sich bei dem hier untersuchten Patientengut ausschließlich um Patienten mit stabiler Angina Pectoris handelt, beschränken sich die Ausführungen der folgenden Abschnitte auf diese KHK-Entität .

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie chronische KHK der Bundesärztekammer (BÄK), der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist die stabile Angina Pectoris definiert als ein durch psychische oder körperliche Belastung reproduzierbarer Thoraxschmerz, der in Ruhe oder nach

Gabe von Nitroglyzerin verschwindet. Die Einteilung der stabilen AP erfolgt anhand des Schweregrades der Beschwerden nach der sogenannten CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) (Donner-Banzhoff et al., 2011). Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

CCS-Grad	Definition
I	Keine Angina bei Alltagsbelastung
II	Angina pectoris bei stärkerer Anstrengung
III	Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung
IV	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)
(Donner-Banzhoff et al., 2011).

1.4.5 Diagnostik der KHK

Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv umfasst ausschließlich Patienten mit stabiler KHK, weshalb sich die folgenden Ausführungen auf diese KHK-Entität beschränken.

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie der BÄK/ KBV / AWMF gehört zur Basisdiagnostik der chronischen KHK zunächst eine ausführliche Anamnese mit Erfassung der Risikofaktoren und der genauen Symptomatik der Beschwerden (Lokalisation, auslösende Ereignisse, Art und Dauer der Beschwerden), ferner die körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Erfassung von Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index (BMI), sowie die Erstellung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs. Laboruntersuchungen sind für die Diagnosefindung der chronischen KHK nur von untergeordneter Bedeutung, sie umfassen allenfalls den Lipidstatus und Blutzuckerwerte zur Bewertung des Risikoprofils (Donner-Banzhoff et al., 2011).

Die spezielle Diagnostik umfasst als nichtinvasive Verfahren das Belastungs- und das Langzeit-EKG, die Ruhe- und Stressechokardiografie, die Myokardperfusionsszintigrafie, sowie Methoden der Magnetresonanztomografie.

Als invasives bildgebendes Verfahren ist die Koronarangiografie zu nennen. Diese Untersuchung stellt heute den Goldstandard zur Diagnostik der KHK dar, da sie genaue Aussagen über Vorhandensein und Lokalisation der Koronarstenosen ermöglicht (Herold, 2007) und gegebenenfalls notwendige therapeutische, revaskularisierende Maßnahmen in gleicher Sitzung durchgeführt werden können. Aufgrund ihres invasiven Charakters muss die Indikation zur Koronarangiografie jedoch individuell gestellt und eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden (für genauere Informationen zur Indikationsstellung siehe Herold, 2007 ; Donner-Banzhoff et al., 2011).

Der Zugang erfolgt bei der Koronarangiografie mittels Punktion der A. femoralis, alternativ auch der A. brachialis oder radialis (Donner-Banzhoff et al., 2011 ; Nickening und Böhm, 2004). Über einen zuvor eingebrachten Katheter erfolgt die selektive Kontrastmittelinjektion in das zu untersuchende Gefäß (Nickening und Böhm, 2004). Durch die zeitgleich erfolgende Bildgebung mittels Röntgen können das Ausmaß und die Lokalisation der koronaren Stenosen dargestellt werden. Die Quantifizierung der Stenosen kann dabei visuell (durch den erfahrenen Untersucher) oder mit Hilfe spezieller Computerprogramme (als quantitative Koronarangiografie) erfolgen.

1.4.6 Therapie der KHK

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie chronische KHK der Bundesärztekammer von 2011 besteht die Therapie der chronischen KHK aus 3 Säulen: der Behandlung der Risikofaktoren, der medikamentösen Therapie und der Revaskularisierung. Risikofaktorenmanagement (also die Ausschaltung beziehungsweise Behandlung vorhandener Risikofaktoren) und präventive Maßnahmen stellen die Basis der Therapie dar. Dieses umfasst zum einen eine Änderung des Lebensstils der Patienten im Sinne einer Ernährungsumstellung, der Aufgabe des Rauchens, moderatem körperlichem Training sowie einer Gewichtsreduktion.

Zum anderen sollen die vorhandenen Risikofaktoren unter Beachtung des jeweiligen Gesamtrisikos behandelt werden. Dieses beinhaltet unter anderem

- die Behandlung einer vorhandenen Dyslipidämie mit Cholesterinsenkernden Mitteln (Statine als Mittel der ersten Wahl)
- eine optimale Blutdruckeinstellung bei Patienten mit vorhandener arterieller Hypertonie
- die optimale Einstellung eines vorhandenen Diabetes mellitus ($\text{HbA}_{1c} < 6,5 \%$).

Die medikamentöse Therapie der KHK umfasst zum einen die sogenannte Basistherapie, die vor allem der Prävention des akuten Myokardinfarktes und der Senkung der Sterblichkeit dient (Thrombozytenaggregationshemmer, β -Blocker und ACE-Hemmer). Zum anderen kommen antianginös wirkende Medikamente wie Nitrate, β -Blocker und Kalziumantagonisten zum Einsatz.

Laut Dietz und Rauch „hat die revaskularisierende Therapie zum Ziel, die myokardiale Perfusion wiederherzustellen“. Dies kann entweder durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder durch eine Überbrückung stenosierter oder verschlossener Gefäßsegmente durch eine koronare Bypassoperation erreicht werden. Des Weiteren sind „für die Indikationsstellung und die Revaskularisationsstrategie folgende Faktoren richtungsweisend:

- Anginastatus (CCS-Klassifikation)
- Myokardischämie (Belastungsstufe, Größe des gefährdeten Myokardareals)
- Begleiterkrankungen und operatives Risiko
- koronarangiografischer Befund
- Ventrikelfunktion“ (Dietz und Rauch, 2003).

Ähnlich der Indikationsstellung bei der Koronarangiografie ist auch für die Entscheidungsfindung, ob und welches revaskularisierende Verfahren zum Einsatz kommen soll, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Genauere Informationen zur Indikationsstellung der jeweiligen Verfahren finden sich in der Nationalen Versorgungsleitlinie chronische KHK aus dem Jahre 2011 sowie der Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren

Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von Dietz et al., aus dem Jahre 2003 (Dietz und Rauch, 2003 ; Donner-Banzhoff et al., 2011).

Da das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengut ausschließlich mittels PTCA und anschließender Stentimplantation behandelt wurde, sollen im Folgenden nur diese Verfahren näher erläutert werden.

1.4.7 Perkutane koronare Intervention (PCI) und Stentimplantation

Die Methode der perkutanen koronaren Intervention (PCI) oder perkutanen transluminaren Koronarangioplastie (PTCA) umfasst die Dilatation einer vorhandenen Koronarstenose mittels eines in die Koronararterie eingebrachten Ballonkatheters. Ziel dieser Maßnahme ist es, eine Beschwerdebesserung herbeizuführen, das Infarktrisiko zu senken und die Prognose des Patienten zu verbessern (Herold, 2007). Die Mechanismen, die der anschließenden Lumenerweiterung des dilatierten Gefäßes zugrunde liegen, sind laut Krakau et al. die Überdehnung der Gefäßwand mit Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers, die Plaquekompression und der Plaqueeinriss mit Dissektion der Intima und/oder Teilen der Media (Krakau, 1999).

In den letzten Jahren wird die PCI zunehmend mit der Stentimplantation kombiniert. Stents sind „Gefäßstützen“ aus Metall, die mittels eines Katheters in das zu behandelnde stenotische Gefäßsegment eingebracht werden. Die Stentimplantation verfolgt im wesentlichen zwei Ziele: Die Verbesserung des Akutergebnisses nach alleiniger PTCA und die Verminderung von Restenosen nach Ballon-PTCA (Herold, 2007 ; Krakau, 1999). Man unterscheidet zwischen Stents, die durch den Ballon entfaltet werden, und solchen, die sich nach Einbringen in das Gefäß selbst expandieren (Eberli et al., 2000). Des Weiteren wird zwischen sogenannten „bare metal“-Stents (BMS) und drug-eluting-Stents (DES) unterschieden. Die BMS sind unbeschichtet, während es sich bei den DES um medikamenten-beschichtete Stents handelt. Die zur Beschichtung verwendeten Medikamente umfassen u.a. immunsuppressiv oder antiproliferativ wirksame Substanzen wie Sirolimus oder Paclitaxel. Dadurch soll die Restenoserate zusätzlich gesenkt werden (Herold, 2007 ; Marx et al., 2010).

1.5 Restenose

Laut Alfke et al. ist die Restenose definiert als „traumatisch induzierte Lumeneinengung durch beschleunigte Zellproliferation und Gewebeumbau“ (Alfke et al., 1996). Angiographisch ist sie definiert als eine über 50-prozentige Lumeneinengung nach Intervention (Marx et al., 2010).

Marx et al. bezeichneten 2011 alle interventionellen Prozeduren, die die Unversehrtheit von Blutgefäßen beeinträchtigen als potentielle Auslöser für eine Restenoseentwicklung (Marx et al., 2010). Zu diesen zählen alle im Rahmen der PTCA und des Stentings therapeutisch durchgeführten Dilatationen, ebenso wie der diagnostische Einsatz des IVUS.

Nach alleiniger PTCA werden in der Literatur Restenoseraten von 20-50 % beschrieben (Eberli et al., 2000 ; Marx et al., 2010). Diese können durch den Einsatz von Stents auf 20 % (für BMS) beziehungsweise auf unter 10 % (für DES) gesenkt werden (Marx et al., 2010).

Laut Krakau et al., sind an der Restenoseentstehung nach PTCA vier Pathomechanismen beteiligt:

- das „elastische Recoil“, dass durch die elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes zu akuten Restenosen führen kann (Alfke et al., 1996)
- „die Thrombusbildung an der Dilatationsstelle“
- die Intimahyperplasie und
- das sogenannte Remodeling (Krakau, 1999).

Der Prozess der Restenosierung kann dabei ähnlich des allgemeinen Wundheilungsprozesses in drei Phasen eingeteilt werden.

Am Anfang steht die sogenannte inflammatorische Phase, deren Dauer Stunden bis Tage beträgt (Marx et al., 2010). Zu Beginn kommt es, ausgelöst durch das mechanische Trauma der PTCA, zu einer Schädigung beziehungsweise Zerstörung der Endothelzellen im dilatierten Bereich. Zum Einen führt dies zu einer endothelialen Dysfunktion - das Endothel kann seinen Aufgaben wie der Vermittlung der Vasodilatation, der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Adhäsion von Immunzellen nicht mehr nachkommen. Zum Anderen bekommen subendotheliale Strukturen Kontakt zu Blut und Blutbestandteilen.

Beide Faktoren führen letztlich zur Thrombozytenadhäsion und -aktivierung. Aktivierte Thrombozyten sezernieren ihrerseits eine Reihe von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen (Alfke et al., 1996 ; Marx et al., 2010).

In der nun folgenden Granulationsphase (Dauer Tage bis Wochen) kommt es, ausgelöst durch die freigesetzten Mediatoren, zur Proliferation und Migration von VSMCs aus der Gefäßmedia in die Intima (Alfke et al., 1996 ; Marx et al., 2010). Diese formieren letztlich die sogenannte Neointima, laut Krakau et al. die „reparative Bildung einer neuen Gefäßinnenfläche“ (Krakau, 1999). Zusätzlich ändern die VSMCs ihren Phänotyp vom kontraktilen Typ zum synthetisierenden Typ und beginnen mit der Bildung einer Extrazellulärmatrix (Alfke et al., 1996 ; Marx et al., 2010). Diese Matrix ist für einen Großteil der Intimahyperplasie verantwortlich (Alfke et al., 1996). In der letzten Phase, die über mehrere Monate bis Jahre hin andauern kann, kommt es schließlich zur vermehrten Bildung und zu Umbauprozessen innerhalb der Matrix (Marx et al., 2010). Diese Phase wird als Remodeling bezeichnet. Unter diesem Begriff versteht man die „kompensatorische Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers“ als Antwort auf eine, das Lumen einengende, Plaqueprogression (Krakau, 1999).

Durch den Einsatz von Stents vermag die Restenoserate gesenkt zu werden, da diese einen Einfluss auf das elastische Recoil und das Remodeling nehmen (Eberli et al., 2000). Die Intimahyperplasie wird hingegen durch den Einsatz von proliferationshemmenden Beschichtungen beeinflusst, da diese bei BMS, nicht aber bei DES, den wesentlichen Pathomechanismus bei der Entstehung von In-Stent-Restenosen (ISR) darstellt (Mitra und Agrawal, 2006).

1.6 Anatomie der Koronarien

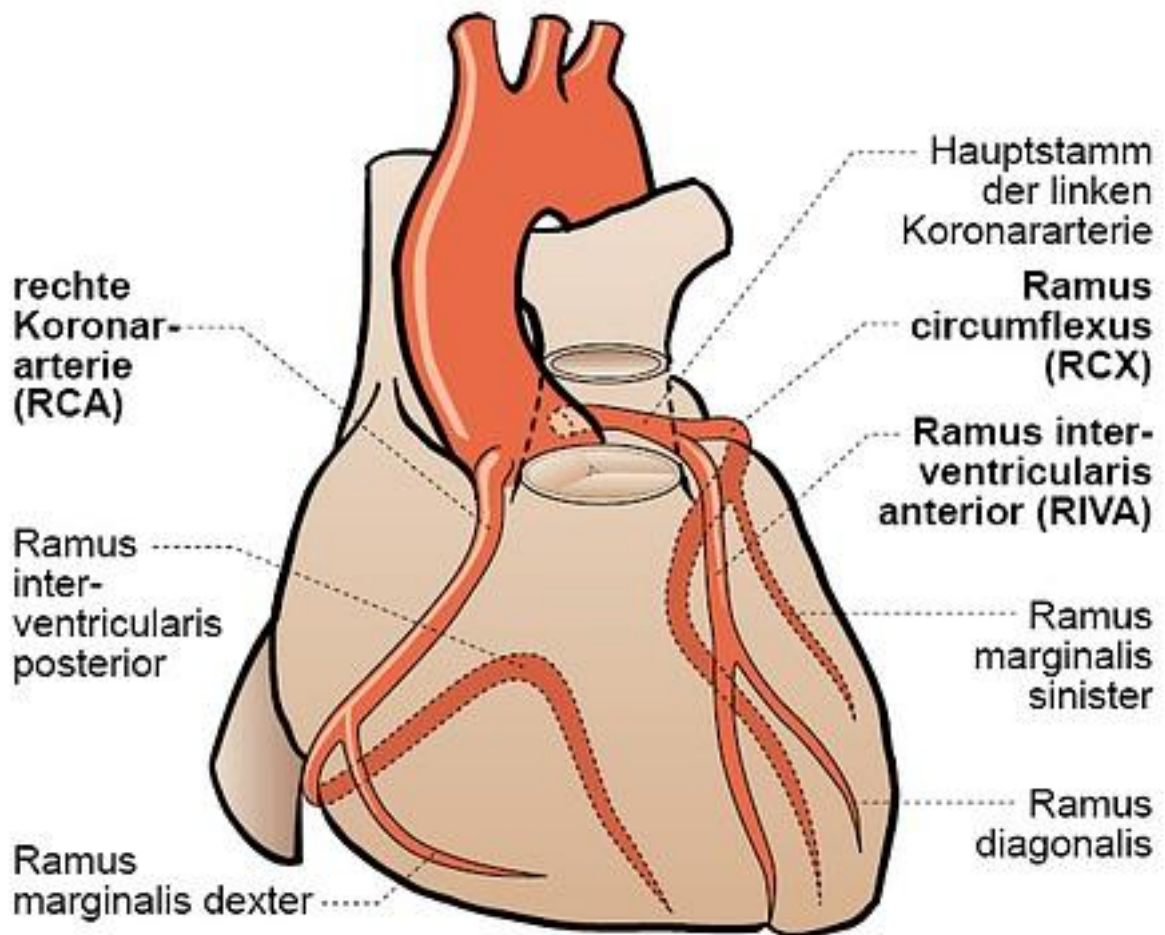


Abbildung 1: schematische Darstellung der Koronararterien

(Reichart und Schmoeckel, 2006)

Bei den Koronararterien handelt es sich um die Vasa privata des Herzens, die somit der Versorgung des Herzmuskelgewebes mit Blut und Sauerstoff dienen. Sie entspringen aus dem Sinus aortae kurz oberhalb der Aortenklappe (Arnold et al., 2003 ; Schwegler, 1998). Der Hauptstamm der linken Herzkranzarterie (A. coronaria sinistra) teilt sich nach einem ca. 1 cm langen Verlauf in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX) (Schwegler, 1998). Der RIVA zieht auf der Vorderfläche des Herzens im Sulcus interventricularis anterior bis zur Herzspitze (Arnold et al., 2003) und gibt in seinem Verlauf einen oder mehrere Rami diagonalis (RD) ab (Baer und Rosenkranz, 2011), von denen in der vorliegenden Arbeit lediglich der RD1 betrachtet wurde. Der RCX verläuft zunächst entlang der Klappenebene des Herzens und zieht dann auf die diaphragmale Hinterwand (Arnold et al., 2003 ;

Schwegler, 1998). Die linke Koronararterie versorgt den linken Vorhof, den linken Ventrikel, einen Großteil des Ventrikelseptums, sowie einen Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels.

Die rechte Koronararterie zieht unterhalb des rechten Herzohres bis auf die Facies diaphragmatica des Herzens, wo sie den Ramus interventricularis posterior (RIVP) bildet (Arnold et al., 2003). Zu ihrem Versorgungsgebiet zählen der rechte Vorhof, der rechte Ventrikel, der hintere Teil des Ventrikelseptums, sowie der Sinus- und der AV-Knoten (Arnold et al., 2003).

1.7 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

S1P ist als biologisch aktives Lipid an diversen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen im menschlichen Organismus beteiligt. Nachweislich spielt es auch eine Rolle im Bereich des kardiovaskulären Systems, so auch in der Entstehung und Progression der Atherosklerose.

In den letzten Jahren haben sich eine Reihe von Arbeiten mit der Funktion des S1P im Krankheitsbild der koronaren Herzkrankheit mit ihren unterschiedlichen Krankheitsentitäten (stabile und instabile AP / akuter Myokardinfarkt) beschäftigt (Deutschman et al., 2003 ; Knapp et al., 2009 ; Sattler et al., 2010). In diesem Rahmen wurde auch die Frage nach einem möglichen prädiktiven Wert des S1P im Hinblick auf die Ausprägung und Schwere der Krankheit untersucht.

Bislang ist jedoch wenig über den Zusammenhang der S1P-Parameter, genauer des HDL-gebundenen beziehungsweise nicht-HDL-gebundenen Plasma-S1P, mit der Ausprägung oder Entstehung atherosklerotischer Einzelläsionen bekannt. Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war somit die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen

- S1P-Parametern und der Ausprägung einer koronaren Stenose, gemessen in der quantitativen Koronarangiographie (QCA)
- S1P-Parametern und dem Schweregrad der KHK (im Sinne der Anzahl der betroffenen Gefäße) und
- S1P-Parametern und der Restenosierung einer mittels PTCA und Stenting behandelten Koronarläsion

Darüber hinaus gibt es bislang wenig Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen S1P und Parametern der Herzfunktion, wie zum Beispiel der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des B-type Natriuretic Peptides (BNP), oder dem S1P und anderen, im Rahmen der klinischen Routine bestimmten, Laborparametern. Auch diese Fragen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit getestet.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie wurden zwischen Januar 2007 und Oktober 2008 insgesamt 59 Patienten mit bekannter stabiler KHK in die Studie eingeschlossen, bei denen sich in der Koronarangiografie eine interventionsbedürftige Koronarläsion (Stenose oder Verschluss) zeigte.

2.1.1 Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- stabile pektanginöse Beschwerden ohne koronare Intervention innerhalb der letzten 6 Monate
- Behandlung der nachgewiesenen Koronarläsion in selber Sitzung

2.1.2 Ausschlusskriterien:

- Akutes Koronarsyndrom beziehungsweise instabile Angina Pectoris
- Niereninsuffizienz bei einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73m² (da fortgeschrittene Stadien der chronischen Niereninsuffizienz selbst Hyper- beziehungsweise Dyslipoproteinämien bedingen und somit die im Rahmen dieser Studie untersuchten Veränderungen des Lipidstoffwechsels nicht mehr als unabhängige Risikofaktoren der KHK anzusehen sind)
- elektive Behandlung der nachgewiesenen Läsion in einer 2. Sitzung

2.1.3 Studienablauf:

Die Behandlung der Patienten mittels PCI (Perkutaner koronarer Intervention) erfolgte unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) für die Behandlung der stabilen Angina Pectoris (Fox et al., 2006). Für die Studie infrage kommende Patienten wurden retrospektiv im Anschluss an die PTCA anhand des Herzkatheterberichts identifiziert. Dieser Eingriff bzw. die damit verbundenen diagnostischen und therapeutischen Abläufe gelten als Erstvorstellung des Patienten im Rahmen der Studie und werden im Laufe der Arbeit als „Indexintervention“ bezeichnet. Anschließend wurden die

Patienten über Ziel, Ablauf und Nutzen der Studie, über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Blutentnahme, über Datenschutz im Rahmen der Studie sowie über die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung in schriftlicher Form. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) erfolgte mittels Lävokardiografie im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung. Für die Bestimmung der S1P-Werte wurde den Patienten am Folgetag des Eingriffs peripher-venös 30 ml EDTA-Blut entnommen. Durch die Verwendung von EDTA als Antikoagulans wurde eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und somit eine S1P-Freisetzung aus aktivierten Blutzellen verhindert. Die Bestimmung von Troponin I und übrigen Laborwerten (vor Herzkatheter, sowie 6 und 12 h danach) erfolgte im Rahmen der klinischen Laborroutine.

Die in diesem Rahmen gesammelten demographischen, anamnestischen, klinischen, laborchemischen und koronarangiografischen Daten wurden pseudonymisiert sowohl schriftlich, in einem standardisierten Patientendokumentationsbogen, als auch in elektronischer Form, in einer standardisierten Excel-Tabelle, niedergelegt.

Ein Follow up wurde 6 Monate nach Indexintervention durchgeführt. In diesem Rahmen erfolgten eine erneute Blutentnahme zur Bestimmung der S1P-Zielparameter und, sofern klinisch indiziert, eine erneute Kontrollangiografie. Die dabei gesammelten Daten wurden - wie oben beschrieben - dokumentiert.

2.2 Bestimmung von HDL und S1P im Plasma

Die Plasmagewinnung, HDL-Isolation und S1P-Messung folgte einem bereits etablierten Protokoll (Sattler et al., 2010).

Zunächst wurde durch Zentrifugation (3000 RpM, 20 min, 4°C) aus EDTA-Vollblut Plasma generiert, das dann für die HDL-Isolation genutzt wurde.

Die HDL-Isolation erfolgte durch eine Gradienten-Ultrazentrifugation - entsprechend der Dichte der Lipoproteine - im Institut für Pathophysiologie des Universitätsklinikums Essen.

Die Spiegel des Gesamt-Cholesterins, des LDL-C und HDL-C im Plasma sowie des Cholesterins im isolierten HDL wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Essen mit Standardmethoden bestimmt (Advia Chemistry System, Bayer Health Care). Die Spiegel des Gesamt-Plasma-S1P und des S1P im isolierten HDL wurden im Labor von M.H. Gräler im Institut für Immunologie der Medizinischen Hochschule Hannover nach einer etablierten Methode gemessen.

2.3 Berechnung der Zielparameter

Nach Erhalt der Werte des Gesamt-Plasma-S1P und des S1P im isolierten HDL durch oben genann Messung lassen sich eine Reihe weiterer relevanter Parameter berechnen (Sattler et al., 2010). Die Menge des HDLC-gebundenen Plasma-S1P [pmol/ml] errechnet sich aus dem S1P im isolierten HDL unter Einbezug eines Korrekturfaktors, der der HDL-Verdünnung beziehungsweise dem HDL-Verlust während der Aufbereitung der Proben Rechnung trägt.

Aus den direkt in Plasma und HDL bestimmten S1P-Werten wurden die Parameter „HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P“ und „Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]“ berechnet.

Die übrigen S1P-Parameter „nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil des nicht-HDLC-gebundenen Plasma-S1P am Gesamt-Plasma-S1P“, „nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P / HDLC-gebundenes Plasma-S1P pro Plasma-HDLC“ und „normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P / normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P“ wurden generiert, indem die Werte des HDL-gebundenen S1P von den Werten des Plasma-S1P subtrahiert wurden. Weil diese Werte indirekt erhoben wurden und den Messungen von S1P in unterschiedlichen Medien erfolgten, handelt es sich bei diesen Werten um mathematisch erhobene Parameter, die negative Werte kleiner 0 annehmen können.

Hiermit lassen sich die anderen Werte wie folgt berechnen:

- nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]
= Gesamt-Plasma-S1P[pmol/ml] - HDLC-gebundenes Plasma-S1P
[pmol/ml]
(dieser Parameter kann negative Werte aufweisen (siehe Erklärung unter 2.3))
- Anteil des HDLC-gebundenen Plasma-S1P am Gesamt-Plasma-S1P
= (HDLC-gebundenes Plasma-S1P[pmol/ml] / Gesamt-Plasma-S1P
[pmol/ml])

- Anteil des nicht-HDLC-gebundenen Plasma-S1P am Gesamt-Plasma-S1P
 = (nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml] / Gesamt-Plasma-S1P [pmol/ml])
 (dieser Parameter kann negative Werte aufweisen (siehe Erklärung unter 2.3))
- Ratio I:
 = nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P / HDLC-gebundenes Plasma-S1P pro Plasma-HDLC
 (dieser Parameter kann negative Werte aufweisen (siehe Erklärung unter 2.3))
- Ratio II:
 = normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P / normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P
 (dieser Parameter kann negative Werte aufweisen (siehe Erklärung unter 2.3))

Das normalisierte HDLC-gebundene Plasma-S1P[pmol/mg] berechnet sich aus dem Verhältnis des HDLC-gebundenen Plasma-S1P [pmol/ml] zum Plasma-HDLC [mg/ml], wodurch der Einfluss eines verminderten Plasma-HDLC-Spiegels, als Risikofaktor der KHK, ausgeschlossen wird. Gleiches gilt entsprechend für das normalisierte nicht-HDLC-gebundene Plasma-S1P.

2.4 Quantitative Koronarangiografie (QCA)

Für die quantitative Beurteilung der in den Koronarangiografien nachgewiesenen Läsionen wurde das Programm QCA-CMS 5.0 der Firma MEDIS (Leiden, Niederlande) verwendet. Von jeder Läsion wurden mindestens drei Aufnahmen (vor Intervention, nach Intervention und bei Wiedervorstellung) in möglichst gleicher Projektionsebene angefertigt, um den größten Stenosedurchmesser der Läsion darzustellen. Die während der Koronarangiografien (vor und direkt nach PCI („post“) sowie beim Follow up („WV“)) angefertigten Bilddaten der betreffenden Läsion wurden anschließend für die QCA-Analyse ausgewählt (Hug et al., 2000).

2.4.1 Methode der QCA-Durchführung

Bevor mit der eigentlichen Messung begonnen wird, erfolgt die Auswahl eines geeigneten Bildes in einer geeigneten Projektion. Dabei ist zu beachten , dass

- das Zielgefäß vollständig mit Kontrastmittel gefüllt ist
- das Gefäß deutlich erkennbar ist (ohne Überlagerungen durch andere Gefäße oder Seitenäste)
- möglichst enddiastolische Bilder ausgewählt werden
- die ausgewählten Bilder vor und nach Intervention und bei Follow up möglichst in der gleichen Projektion aufgenommen wurden (Hug et al., 2000).

Um die später berechneten Werte als Absolutwerte (in mm) angeben zu können, wird zu Beginn jeder Messung die Pixelgröße des Koronarbildes anhand der bekannten Größe des Führungskatheters kalibriert und ein Kalibrationsfaktor (CF, in mm/pixel) angegeben (Reiber et al., 1985). Das gewünschte Gefäßsegment wird ausgewählt beziehungsweise markiert, indem jeweils ein Referenzpunkt des zu analysierenden Bereichs - proximal und distal der Stenose - festlegt wird und zwar so, dass die vom Programm generierte Mittellinie, die diese Punkte verbindet, innerhalb der Gefäßgrenzen liegt (Zijlstra, et al., 1987), (siehe Abbildung 2) .

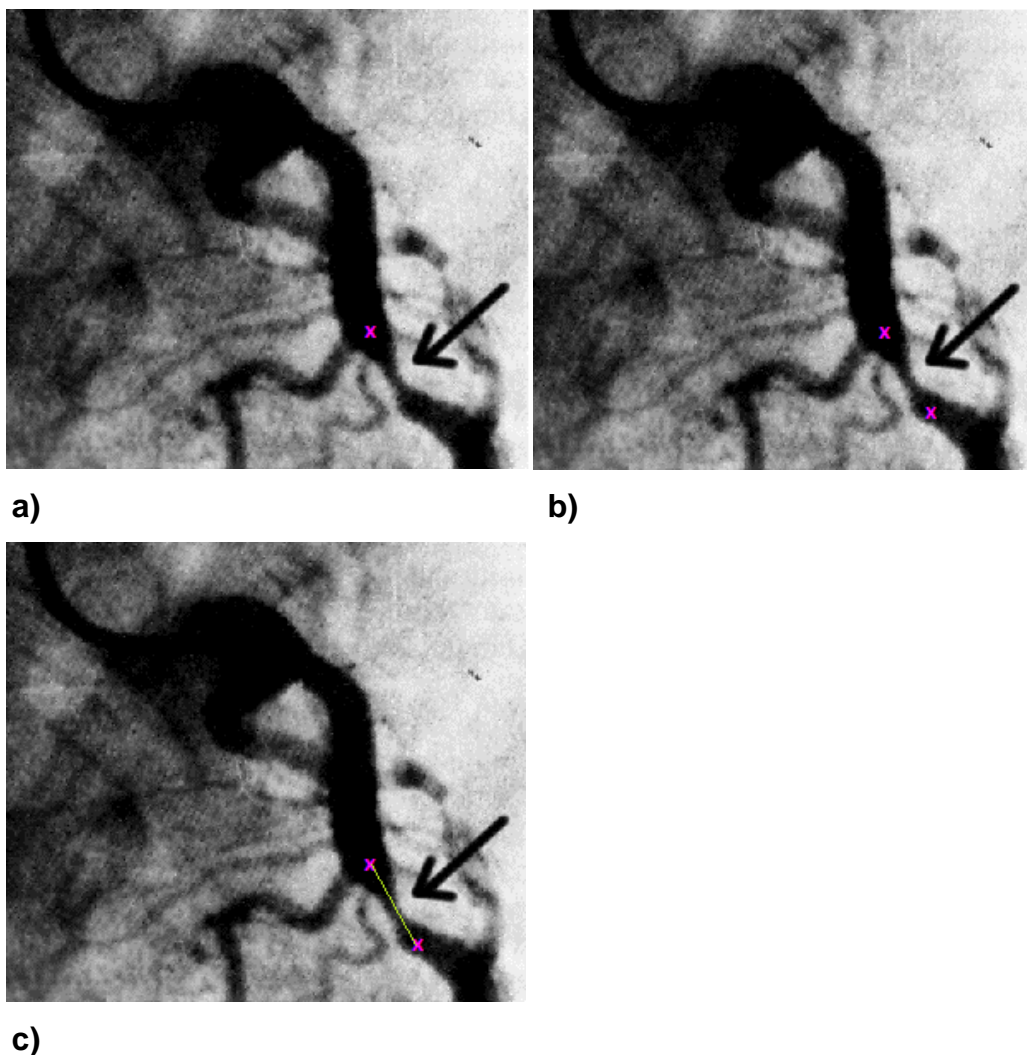


Abbildung 2: QCA-Durchführung, a) Markierung des Startpunktes des zu analysierenden Segments, b) Markierung des Endpunktes des zu analysierenden Segments, c) vom Programm generierte Mittellinie (www.koronargefaesse.de/Symptome_Erkrankungen/symptome_erkrankungen.html).

Das Programm bestimmt die Gefäßkonturen, indem es auf senkrecht zu der Mittellinie stehenden Linien Dichteprofile erstellt und potentielle Gefäßwandpunkte ermittelt (Hug et al., 2000 ; Zijlstra et al., 1987). Anschließend werden die so ermittelten Gefäßkonturen vom Programm nachskizziert. Eine manuelle Anpassung dieser Konturen durch den Untersucher ist möglich (Gottsauner-Wolf et al., 1996). Der Abstand zwischen den Konturen zu beiden Seiten der Mittellinie wird vom Programm ermittelt und daraus der Gefäßdurchmesser an einer bestimmten Stelle des Gefäßes berechnet (Hug et al., 2000). Um den Referenzdurchmesser, also den Durchmesser an einer nicht erkrankten Stelle des Gefäßes zu erhalten, ermittelt das Programm die Durchmesser proximal und distal der Stenose an den vom Anwender festgelegten Referenzpunkten und bildet anschließend deren Mittelwert (Sanders Data Systems, 2011).

Der Bereich der Stenose wird als „minimal luminal diameter“ (MLD = minimaler Stenosedurchmesser [mm]) beziehungsweise als minimale Stenosefläche („Obstruction Area“ [mm²]) angegeben. Mit diesen zwei Absolutwerten lassen sich dann der prozentuale Durchmesser der Stenose und die prozentuale Fläche der Stenose nach folgenden Formeln berechnen:

- prozentualer Stenosedurchmesser (% diameter stenosis [%])

$$= [1 - (\text{MLD} / \text{Referenzdurchmesser})] \times 100$$
- prozentuale Stenosefläche (% area stenosis [%])

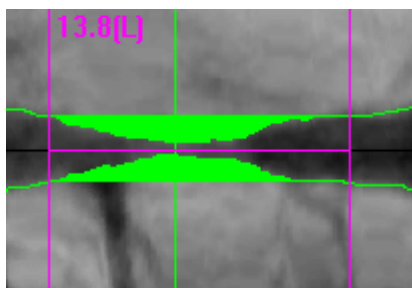
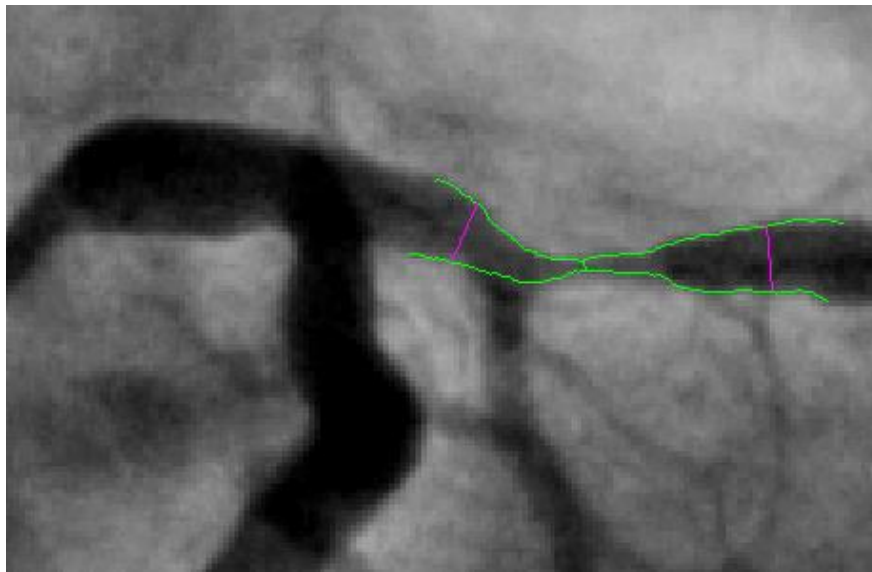
$$= [1 - (\text{MLD} / \text{Referenzdurchmesser})^2] \times 100$$

Die Gefäßlänge („vessel length“ [mm]) entspricht der Länge des zu analysierenden Segments zwischen den Referenzpunkten.

Die Länge der Obstruction („Obstruction length“ [mm]) wird durch eine „Krümmungsanalyse der Durchmesserfunktion“ ermittelt (Reiber et al., 1995 ; Zijlstra et al., 1987).

Da das Computerprogramm nicht in der Lage ist, komplette Gefäßverschlüsse zu vermessen, wurde in diesen Fällen Werte von 0 mm für den minimalen Stenosedurchmesser (minimal luminal diameter) und 100 % für den prozentualen Stenosedurchmesser (% diameter stenosis) vor PTCA eingesetzt.

Ferner wurde der Referenzdurchmesser nach PTCA für die Gefäßgröße eingesetzt (entsprechend Violaris et al., 1994).



Analysis Results

Stenosis(Diameter %)	82.3
Stenosis(Area %)	96.9
Obstruction(MLD)(Diameter mm)	0.51
Obstruction(MLD)(Area mm ²)	0.20
Reference (Diameter mm)	2.86
Reference (Area mm ²)	6.42
Vessel Length(mm)	19.0
Obstruction Length(mm)	13.8
CF	0,235

Abbildung 3: Beispiel einer QCA einer RIVA-Stenose am Übergang Segment 6-7 eines Studienpatienten vor PCI, Darstellung des bearbeiteten koronarangiografischen Bildes und der ermittelten Gefäß- und Stenoseparameter

2.4.2 Definition und Berechnung der Stenose / Restenose

Der Begriff Stenose beschreibt in diesem Zusammenhang das Ausmaß der Einengung eines Gefäßes zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier bei Indexintervention beziehungsweise bei Wiedervorstellung 6 Monate danach). Den Wert für den Stenosegrad erhält man - wie oben beschrieben - durch Vermessung des Gefäßes mittels QCA.

Bei der Restenose handelt es sich um das Ausmaß der Wiedereinengung eines zuvor behandelten Gefäßes zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier bei Wiedervorstellung nach 6 Monaten). Somit entspricht der zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung mittels QCA ermittelte Stenosegrad dem Wert der Restenose.

Die korrigierte Restenose ergibt sich aus der Subtraktion des Stenosegrades nach Indexintervention vom Stenosegrad bei Wiedervorstellung (Stenosegrad WV minus Stenosegrad post).

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung und Erstellung von Abbildungen erfolgte mit dem Programm SPSS 18.0. Kontinuierliche Parameter sind angegeben als Median, Minimum und Maximum. Kategoriale und dichotome Variablen sind angegeben als absolute Anzahl (n) und prozentualer Anteil der Merkmalsausprägung am Gesamtkollektiv.

Da es sich in dieser Studie um ein recht stark selektiertes Patientenkollektiv (Patienten mit interventionsbedürftiger Koronarläsion und stabilen pektanginösen Beschwerden zur elektiven Intervention), also nicht normalverteilte Stichproben, handelt, fanden im Folgenden ausschließlich nichtparametrische Tests Anwendung.

Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurden mithilfe von Korrelationsanalysen nach Spearman untersucht. Ergebnisse einer Korrelation werden beschrieben unter Angabe des Korrelationskoeffizienten r und des p-Wertes. Im Falle, dass sich zwischen einer Zielvariablen und einem S1P-Parameter eine lineare Korrelation errechnen ließ, wurde für ausgewählte Zielparameter eine einfache lineare Regressionsanalyse angeschlossen, wobei jeweils die mit der Zielvariablen korrelierenden S1P-Parameter als Prädiktorvariablen eingesetzt wurden. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen werden beschrieben unter Angabe des Bestimmtheitsmaßes R^2 , der Steigung der Regressionsgeraden b , dem P-Wert und dem 95%-Konfidenzintervall.

Für die Signifikanztestung von zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Für die Testung mehrerer unabhängiger Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Der Vergleich der Werte eines Patienten zum Zeitpunkt der Indexintervention mit den Werten beim Follow up nach 6 Monaten erfolgte mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

Zur Überprüfung der Frage, mit welcher Testgüte S1P-Parameter in der Lage sind, zwischen unterschiedlichen KHK-Schweregraden zu unterscheiden, wurden eine ROC-Analyse, die Kreuztabelle mit anschließendem Chi-Quadrat-Test sowie die logistische Regression angewendet. Nur wenn sich die ROC-Analyse positiv zeigte (AUC (= area under the curve) $> 0,5$ und $p\text{-Wert} < 0,05$), wurde für den jeweiligen S1P-Parameter ein Schwellenwert bezüglich der Unterscheidung der KHK-Gruppen nach dem Kriterium „Sensitivität und Spezifität $\geq 70\%$ “ ermittelt. Anschließend wurde dann dieser S1P-Parameter an seinem Schwellenwert

dichotomisiert, um im Chi-Quadrat-Test (Test gegen den Parameter „Schweregrad der KHK) und nachfolgend in der logistischen Regression (abhängige Variable („Schweregrad der KHK“) verwendet werden zu können .

Die p-Werte sind strikt beschreibend. Eine statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert $< 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Vorstellung des Patientenkollektivs

Im oben genannten Zeitraum wurden insgesamt 59 Patienten, davon 14 Frauen (24%) und 45 Männer (76%) in die Studie eingeschlossen. Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs sind Tabelle 2 zu entnehmen.

	Median (Minimum - Maximum)
Alter [Jahre]	65 (37 - 82)
BMI [kg/m ²]	26,85 (15,31 - 45,44)
Gesamt-Cholesterin [mg/ml]	171 (90 - 289)
HDL-C [mg/ml]	45 (25 - 78)
LDL-C [mg/ml]	91 (35 - 190)
BNP [pg/ml]	59,7 (7,1 - 533,5)
Troponin I vor PCI [ng/ml]	0,01 (0,00 - 0,08)
Thrombozyten [/nl]	209 (41 - 439)
Ejektionsfraktion [%]	66,7 (20,3 - 81,10)

Tabelle 2: Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Einschlusses.

Bezüglich der bereits im Einleitungsteil beschriebenen Hauptrisikofaktoren der KHK zeigten sich hohe Prävalenzen für die Faktoren arterielle Hypertonie (arterieller Blutdruck > 140-149 / 90-99 mmHg ; entsprechend Deutsche Hochdruckliga e.V., 2011) und Alter (Männer > 45. Lebensjahr, Frauen > 55. Lebensjahr), sowie eine deutlich erhöhte Prävalenz bei der HDLC-Verminderung (HDLC < 40 mg/dl ; entsprechend Zentrallabor Universitätsklinikum Essen Referenzwertverzeichnis) (siehe Abbildung 4).

Die Daten bezüglich weiterer Risikofaktoren der KHK finden sich in Tabelle 3

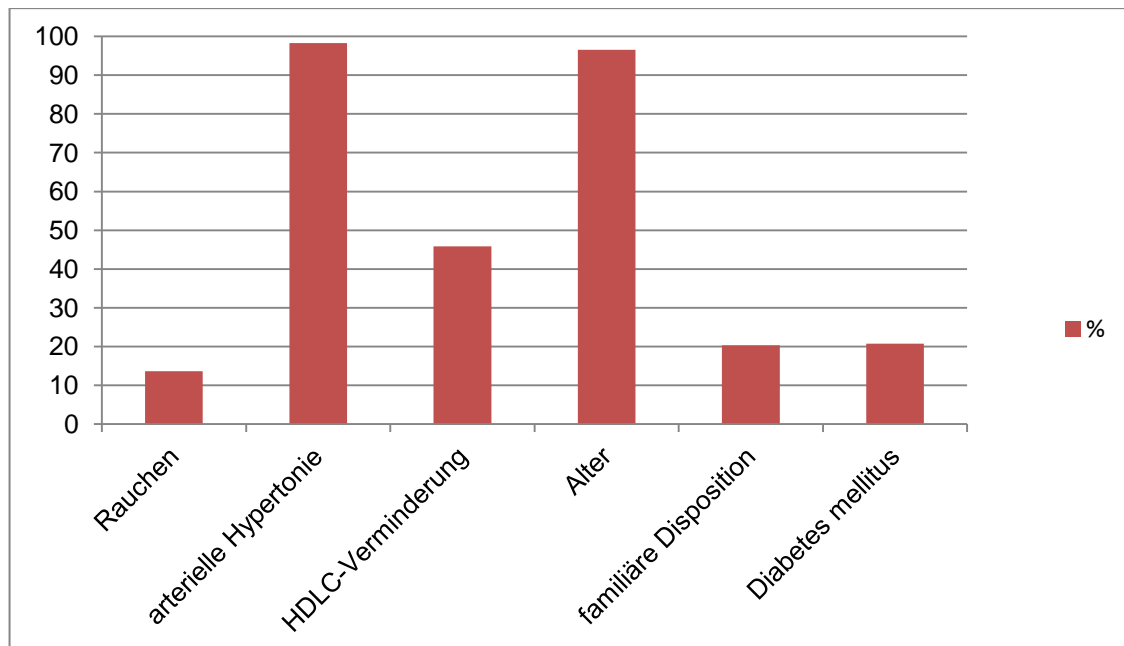


Abbildung 4: Auftreten der Hauptrisikofaktoren der KHK im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses.

Risikofaktor	n	%
Hypercholesterinämie (Cholesterin im Serum > 200 mg/dl)	55	93,2
Hypertriglyceridämie (Triglyceride im Serum > 200 mg/dl)	12	20,3
Erhöhtes Lipoprotein (a) (Lipoprotein (a) im Serum > 30mg/dl)	20	35,7
Hyperhomocysteinämie (Homocystein im Serum > 12µmol/l)	17	36,2
Hyperfibrinogenämie (Fibrinogen im Serum > 180-350 mg/dl)	39	67,2

Tabelle 3 : Weitere Risikofaktoren der KHK zum Zeitpunkt des Einschlusses.
(Blutwerte entsprechend Referenzwerteverzeichnis Universitätsklinikum Essen)

Wie aus den folgenden Abbildungen ersichtlich ist, wies die Mehrheit der Patienten (47,5 % und 55,2 %) zum Zeitpunkt der Indexintervention bereits eine ausgeprägte KHK (koronare 3-Gefäßerkrankung), sowie deutliche pektanginöse Beschwerden (CCS 2) auf.

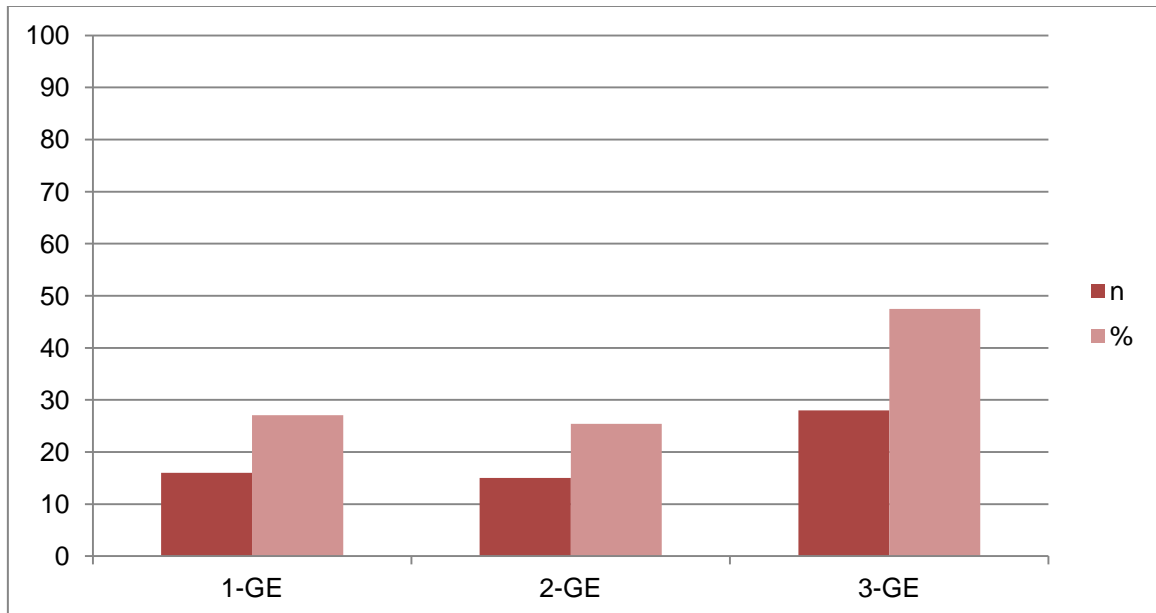


Abbildung 5: Anzahl der betroffenen Gefäße im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses
(aufgeteilt in 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung (= GE))

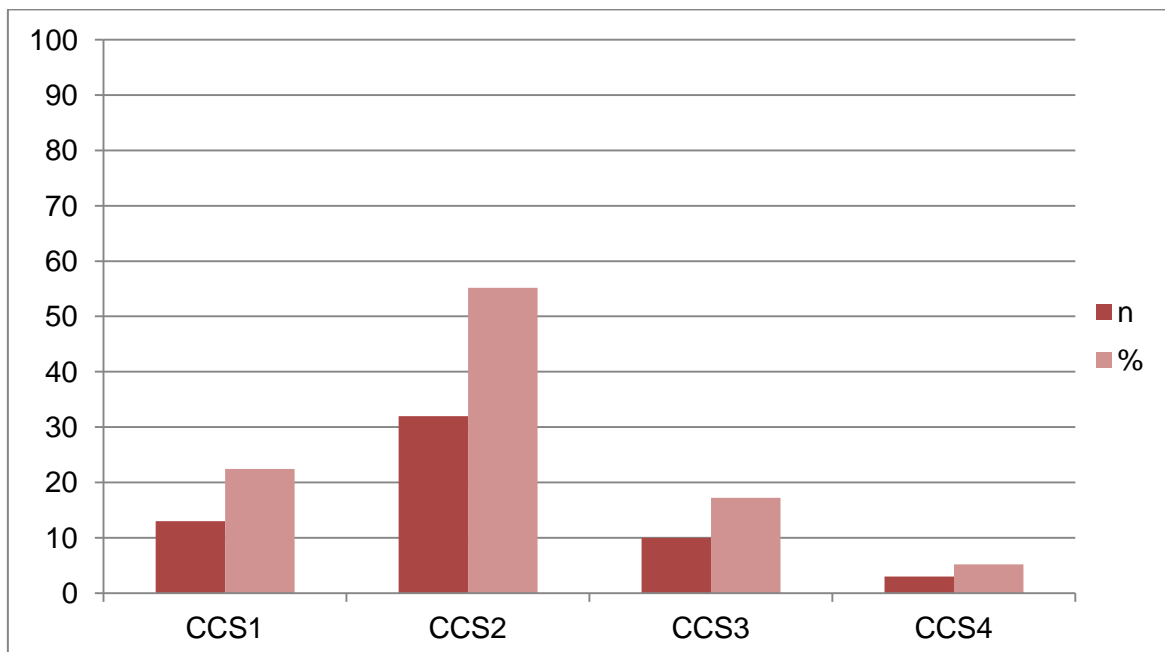


Abbildung 6: Schweregrad der AP-Beschwerden im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses
(gemäß Canadian Cardiovascular Society, CCS)

Bei 6 der 59 Patienten (10,2%) wurde die KHK im Rahmen der Indexintervention erstmalig diagnostiziert, bei 18 von 44 Patienten (41%) (die zu diesem Punkt Angaben machten) konnte in der Krankengeschichte eine Behandlung der KHK mittels PTCA beziehungsweise bei 16 (27%) durch eine Bypass-Operation eruiert werden.

3.1.1 S1P-Parameter im Patientenkollektiv bei Indexintervention

Mit „Indexintervention“ wird nachfolgend der Zeitpunkt des Patienteneinschlusses beziehungsweise der diagnostischen und therapeutischen Interventionen bei der Erstvorstellung der Patienten bezeichnet.

Tabelle 4 zeigt die S1P-Parameter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Indexintervention.

S1P-Parameter	Median (Minimum- Maximum)
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	215,02 (24,83 - 1148,83)
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	14,41 (-928,83 - 265,17)
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,07 (-4,22 - 0,91)
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,92 (0,09 - 0,52)
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	451,08 (62,07 - 1883,33)
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	27,87 (-1522,68 - 688,71)
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,08 (-0,81 - 10,68)
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,03 (-0,49 - 4,27)
Gesamt-Plasma-S1P [pmol/ml]	245 (85 - 54)

Tabelle 4: Mediane der S1P-Parameter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Indexintervention

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum)

Die Parameter „nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil nicht HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P“, „Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]“, „Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ und „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ sind mathematisch erhoben und können daher negative Werte aufweisen (Erläuterungen hierzu siehe Methodikteil Absatz 2.3)

3.2 Beschreibung der Zielläsionen bei Indexintervention

Insgesamt wurden bei den 59 Patienten 67 Läsionen als interventionsbedürftig eingestuft und im Rahmen der PCI während der Indexintervention mit einem Stent versorgt.

Bei 95,5% (n=64) der Zielläsionen handelte es sich um Stenosen unterschiedlicher Schweregrade. Komplette Gefäßverschlüsse wurden nur in 3 Fällen (4,5 %) beobachtet.

Aufgrund multipler Stenosen im selben (n=3 / 5,1%) beziehungsweise in unterschiedlichen (n=3 / 5,1%) Gefäßen war bei 6 Patienten (10,2%) eine Mehrfachintervention in selber Sitzung vonnöten, woraus letztlich das Plus von 8 Läsionen im Vergleich zur Patientenzahl resultiert.

Die Gesamtanzahl der implantierten Stents betrug 88, wobei die genaue Anzahl der pro Patient implantierten Stents Tabelle 5 zu entnehmen ist. Die Werte in Klammern geben die jeweilige Gesamtzahl der implantierten Stents wieder.

Anzahl der Stents	n	%
0	1	1,7
1	39	66,1
2	11 (22)	18,6
3	5 (15)	8,5
4	3 (12)	5,1
Gesamt	59 (88)	100

Tabelle 5 : Anzahl der bei der Indexintervention implantierten Stents
(pro Patient)

Bei den mit 50,7 % am häufigsten behandelten Zielläsionen handelte es sich um Stenosen beziehungsweise Verschlüsse im Ramus interventricularis anterior (RIVA), gefolgt von der rechten Koronararterie (right coronary artery = RCA) und dem Ramus circumflexus (RCX) mit vergleichbaren Häufigkeiten. Die übrigen Lokalisationen waren sehr viel seltener vertreten (siehe Tabelle 6).

Zielläsion	n	%
RIVA	34	50,7
RCX	14	20,9
RCA	15	22,4
SVG	2	2,9
RD1	1	1,5
RIVP	1	1,5
Gesamt	67	100

Tabelle 6 : Lokalisation der Zielläsionen bei der Indexintervention

Verschiedene, während der PCI durchgeführte Prozeduren, die einen möglichen Einfluss auf die Gefäßreaktion beziehungsweise auf eventuelle Restenosen ausüben können (Dissektion der Intima, Neointimahyperplasie, etc. (Alfke et al., 1996; Krakau, 1999), sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Prozedur	n	%
Vordilatationen (kein Direct Stenting)	22	37,3
Nachdilatationen	13	22
IVUS vor PCI	18	31,6
IVUS nach PCI	23	39,7

Tabelle 7 : Im Rahmen der PCI bei der Indexintervention durchgeführte, Restenose fördernde Prozeduren.

3.3 Ergebnisse der QCA der Zielläsion bei der Indexintervention

Die mittels der quantitativen Koronarangiografie gewonnenen Daten zeigen, dass mit Hilfe der PTCA und Stentimplantation im Median eine Reduktion des prozentualen Durchmessers der Stenose um 42,32 % (von 57,32 % vor Intervention auf 15 % nach Intervention) und der prozentualen Stenosefläche um 54% (von 81,72 % vor Intervention auf 27,72 % nach Intervention) erreicht werden konnte (Tabelle 8).

	vor PCI	direkt nach PCI
Stenosedurchmesser [%]	57,32 (32,56 - 100)	15 (5,1 - 33,8)
Stenosefläche [%]	81,72 (54,46 - 100)	27,72 (9,96 - 56,08)
Referenzdurchmesser [mm]	2,95 (2,00 - 4,01)	3,21 (2,16 - 4,49)

Tabelle 8 : Mediane wichtiger QCA-Parameter im Gesamtkollektiv bei der Indexintervention.

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum)

Die Differenzen der Referenzdurchmesser vor und nach Intervention (2,95 mm versus 3,21 mm) resultieren aus einer temporären Überdehnung der Gefäßwand während der PTCA beziehungsweise der Dilatation zur Expansion der Stents.

3.4 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei

Indexintervention und dem Stenosegrad bei Indexintervention

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, ob die S1P-Parameter einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Ausprägung einer koronarangiografischen Stenose einer Einzelläsion besitzen, da in der Literatur bislang noch keine Erkenntnisse zu diesem Thema vorliegen. Um dieser Frage nachzugehen, sollten die Parameter in einer Korrelationsanalyse, gefolgt von einer linearen Regression, untersucht werden.

Bezüglich den S1P-Parametern und dem in der QCA ermittelten Stenosegrad der Zielläsion vor Stentimplantation zeigte sich, dass zwischen den definierten S1P-Parametern bei Indexintervention und den gemessenen Stenoseparametern vor der Stentbehandlung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu bestehen scheint: Zwischen den Variablen konnte weder eine positive noch eine negative Korrelation berechnet werden. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen zwischen den definierten S1P-Parametern bei Indexintervention und dem Stenosegrad in % vor der Intervention.

S1P-Parameter	r	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,07	0,59
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	-0,19	0,14
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	-0,16	0,20
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,16	0,20
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,09	0,46
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	-0,19	0,13
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC	-0,16	0,20
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	-0,14	0,27
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	-0,11	0,37

Tabelle 9: Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention und des prozentualen Stenosegrades vor Stentimplantation.

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen sowie die jeweiligen p-Werte.

Die Fragestellung, ob es bezüglich der S1P-Parameter Unterschiede zwischen Patienten mit einem vorhandenen beziehungsweise fehlenden kompletten Gefäßverschluss gibt, konnte aufgrund der geringen Fallzahl des kompletten Gefäßverschlusses (n=3) nicht getestet werden.

Bei fehlender Korrelation zwischen den Zielparametern konnte eine lineare Regression zur Ermittlung des prädiktiven Werts der S1P-Parameter für den Stenosegrad eines Koronararteriengefäßes nicht im Anschluss durchgeführt werden (Altman, 1991 ; Rudolf, M., und Kuhlisch, W., 2008).

3.5 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Indexintervention und dem Gesamt-KHK-Schweregrad bei Einschluss

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Frage, ob im untersuchten Patientenkollektiv anhand der S1P-Parameter Rückschlüsse über die Ausprägung und den klinischen Schweregrad der KHK möglich sind, da bereits einige Publikationen in anderen Patientenkollektiven Zusammenhänge sowohl mit dem angiografischen betrachteten, als auch mit dem klinischen Schweregrad aufzeigen konnten (Deutschman et al., 2003 ; Sattler et al., 2010).

3.5.1 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Indexintervention und der Anzahl der betroffenen Koronargefäße bei Indexintervention

Im Hinblick auf die Fragestellung, ob es im hier untersuchten Patientenkollektiv bezüglich der S1P-Parameter Unterschiede zwischen zwei Gruppen mit unterschiedlichem KHK-Schweregrad (bezüglich der Verteilung des Befalls der Koronararterien, siehe hierzu Tabelle 5) gibt, fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK gegenüber den Patienten mit Befall mehrerer Koronararterien.

So wiesen die Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK (1-G-KHK) im Median deutlich höhere Werte für die HDL-gebundenen S1P-Parameter beziehungsweise niedrigere Werte für die nicht-HDL-gebundenen S1P-Parameter auf, als Patienten mit einer 2- oder 3-G-KHK. Zwischen den Gruppen mit 1- und 2-Gefäß-KHK waren die Unterschiede beim HDL-gebundenen S1P und beim nicht HDL-gebundenen S1P statistisch signifikant. Bei den übrigen Parametern waren die Unterschiede knapp nicht signifikant, lassen aber trotzdem einen aussagefähigen Trend erkennen.

Zwischen Patienten mit 2- und 3-Gefäß-KHK zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der S1P-Parameter. Tabelle 10 zeigt die Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention innerhalb der Gruppen mit unterschiedlich starkem Befall der Koronararterien bei Indexintervention und führt die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Legende Tabelle 10).

S1P-Parameter	1-G-KHK	2-G-KHK	3-G-KHK
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml] ^{1 2}	247,63 (108,3 - 609,03)	185,36 (85,47 - 435,71)	207,06 (24,83-1148,83)
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml] ^{1 2}	-27,30 (259,03-206,61)	11,29 (-110,71-219,65)	54,24 (928,83-265,17)
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P ^{2 3}	-0,13 (-0,74 - 0,66)	0,08 (-0,37 - 0,71)	0,23 (-4,22 - 0,91)
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P ^{2 3}	1,23 (0,34 - 1,74)	0,92 (0,29 - 1,37)	0,77 (0,09 - 5,22)
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg] ³	534,25 (307,69-810,67)	368 (276,36-871,43)	426,09 (62,07-1883,33)
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg] ^{2 3}	-68,01 (-323,79-688,71)	28,94 (-221,43-686,40)	123,28 (-1522,68 - 662,93)
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/ HDL-S1P pro Plasma HDLC ^{2 3}	-0,11 (-0,43-1,91)	0,08 (-0,27-2,43)	0,3 (-0,81-10,68)
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC ^{2 3}	-0,05 (-0,34-0,57)	0,03 (-0,13-0,78)	0,13 (-0,49-4,27)
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	225 (180-350)	230 (85-395)	255 (130-545)

Tabelle 10: Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention innerhalb der Patientengruppen mit unterschiedlich starkem Befall der Koronararterien bei Indexintervention

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum)

Es wurden jeweils die Parameter von zwei Patientengruppen miteinander verglichen (Mann-Whitney-U-Test).

¹ P-Wert < 0,05 bei der Testung 1- versus 2-G-KHK

² P-Wert < 0,05 bei der Testung 1- versus 3-G-KHK

³ P-Wert > 0,05, aber mit aussagefähigem Trend (bis $p=0,063$) bei der Testung 1- versus 2-G-KHK

Die Parameter „nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil nicht HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P“, „Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]“, „Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ und „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ sind mathematisch erhoben und können daher negative Werte aufweisen (Erläuterungen hierzu s. Methodikteil Absatz 2.3)

3.5.1.1 S1P-Parameter als Marker zur Differenzierung von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl betroffener Koronargefäße

In Absatz 3.5.1. waren statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der S1P-Parameter von Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK gegenüber den Patienten mit Befall mehrerer Koronararterien gefunden worden.

Hinsichtlich der Fragestellung, mit welcher Testgüte die S1P-Parameter geeignet sind, zwischen Gruppen mit unterschiedlich starker Ausprägung der KHK (ausgedrückt durch die unterschiedliche Anzahl der befallenen Koronarien) zu diskriminieren, wurden im Folgenden ROC-Kurven zur Festlegung eines Schwellenwertes genutzt. Die anschließende Nutzung der Kreuztabelle sowie des Chi-Quadrat-Tests dienen der Bestimmung der Häufigkeiten mit denen Patienten mit S1P-Werten ober- beziehungsweise unterhalb des ermittelten Schwellenwertes eine unterschiedliche KHK-Ausprägung zeigten.

Anschließend diente die logistische Regression der Festlegung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer definierten KHK-Ausprägung bei einem S1P-Wert ober- beziehungsweise unterhalb des entsprechenden Schwellenwertes .

Diese Vorgehensweise gilt für den gesamten folgenden Abschnitt.

3.5.1.1.1 Unterscheidung von Patienten mit 1- Gefäß-KHK versus 2-Gefäß-KHK

Für HDL-gebundenes S1P waren in Absatz 3.5.1. deutlich höhere Werte bei Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK als bei Patienten einer 2-G-KHK gefunden worden, während das nicht-HDL-gebundene S1P bei 1-Gefäß-Patienten deutlich niedriger war als bei Patienten mit 2-Gefäß-KHK (siehe 3.5.1.und Tabelle 10). Deshalb wurden diese Parameter in der ROC-Analyse für die Diskrimination der Patientengruppen „1-Gefäß-KHK“ und „2-Gefäß-KHK“ eingesetzt.

In der ROC-Analyse war der Parameter des HDL-gebundenen S1P in der Lage, Patienten mit einer 1-G-KHK von solchen mit einer 2-G-KHK zu unterscheiden (AUC = 0,77 ; $p = 0,011$). Daraufhin wurde für diesen Parameter entsprechend den im Abschnitt Methodik beschriebenen Kriterien ein Schwellenwert für die Unterscheidung der Patientengruppen von 226,46 pmol/ml bestimmt (siehe Abbildung 7).

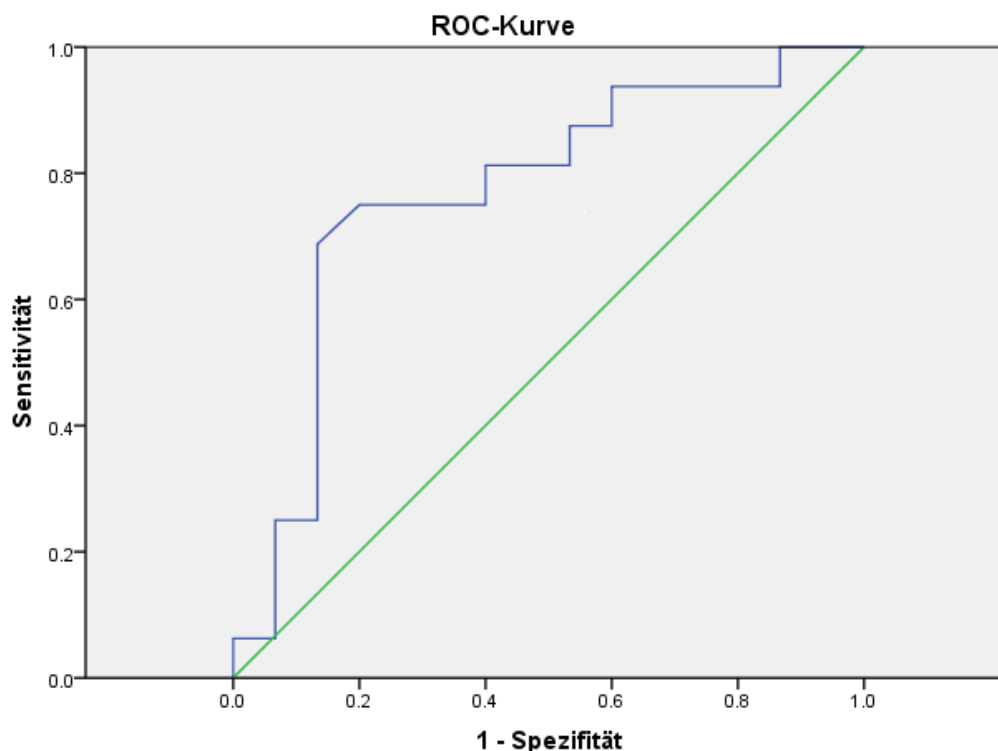


Abbildung 7: ROC-Kurve des HDL-gebundenen S1P zur Unterscheidung der Patienten mit einer 1- versus 2-G-KHK .

Die daraufhin angewendete Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test zeigte, dass Patienten mit einer 1-G-KHK häufiger (80%) Werte oberhalb des gewählten Schwellenwertes des HDL-gebundene S1P aufwiesen, als Patienten mit einer 2-G-KHK (20%, $p=0,002$).

Patienten mit einem HDL-gebundenen S1P oberhalb des Grenzwertes wiesen, gemäß logistischer Regression, eine niedrigere Wahrscheinlichkeit auf, eine 2-G-KHK statt eine 1-G-KHK zu haben (odds ratio 0,8, $P=0,004$).

In der ROC-Analyse unterschied der Parameter des nicht-HDL-gebundenen S1P deutlich die Patienten mit einer 1-G-KHK von solchen mit einer 2-G-KHK ($AUC = 0,71$; $p=0,048$). Daraufhin wurde für diesen Parameter ein Schwellenwert für die Unterscheidung der Patientengruppen von 3,69 pmol/ml bestimmt.

Patienten mit einer 1-G-KHK wiesen, gemäß Kreuztabelle, häufiger (64,7 %) Werte unterhalb des gewählten Schwellenwertes des nicht-HDL-gebundene S1P auf, als Patienten mit einer 2-G-KHK (35,3 %). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich jedoch, dass dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,11 statistisch nicht signifikant ist.

Patienten mit einem nicht-HDL-gebundenen S1P oberhalb des Grenzwertes wiesen entsprechend logistischer Regression eine 3,3fach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, eine 2-G-KHK statt eine 1-G-KHK zu haben. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,11 ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Die Parameter der ROC-Kurve für die Ratio des nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDL-C war unter Anwendung der im Abschnitt Methodik beschriebenen Kriterien nicht diskriminativ für eine Unterscheidung zwischen einer 1-beziehungsweise 2-G-KHK ($AUC = 0,7$; $p = 0,58$). Ähnlich verhielt es sich mit den ROC-Kurven für das Gesamt-Plasma-S1P ($AUC = 0,452$; $p = 0,649$) und des am HDL-gebundenen S1P/mg HDL-C in 1ml Plasma ($AUC = 0,696$; $p = 0,63$).

3.5.1.1.2 Unterscheidung von Patienten mit 1- Gefäß-KHK versus 3-Gefäß-KHK

Für HDL-gebundenes S1P waren in Absatz 3.5.1. zusätzlich deutlich höhere Werte bei Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK als bei Patienten einer 3-G-KHK gefunden worden, während das nicht-HDL-gebundene S1P bei 1-Gefäß-Patienten deutlich niedriger war als bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK (siehe 3.5.1.und Tabelle 10). Deshalb wurden diese Parameter in der ROC-Analyse auch für die Diskrimination der Patientengruppen „1-Gefäß-KHK“ und „3-Gefäß-KHK“ eingesetzt.

In der ROC-Analyse, war der Parameter des HDL-gebundenen S1P in der Lage, Patienten mit einer 1-G-KHK von solchen mit einer 3-G-KHK ($AUC = 0,69$; $p = 0,035$) zu unterscheiden.

Nachfolgend wurde für diesen Parameter entsprechend den oben genannten Kriterien ein Schwellenwert von 223,03 pmol/ml zur Unterscheidung dieser Patientengruppen bestimmt.

In der anschließend genutzten Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test wiesen Patienten mit einer 1-G-KHK häufiger (57,1 %) Werte oberhalb des gewählten Schwellenwertes des HDL-gebundene S1P auf, als Patienten mit einer 3-G-KHK (42,9 %, $p=0,008$).

Die logistische Regression ergab, dass Patienten mit einem HDL-gebundenen S1P oberhalb des Grenzwertes eine niedrigere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, eine 3-G-KHK statt eine 1-G-KHK zu haben ($odds\ ratio= 0,167$, $p= 0,011$).

In der ROC-Analyse vermochte der Parameter des nicht-HDL-gebundenen S1P Patienten mit einer 1-G-KHK deutlich von solchen mit einer 3-G-KHK zu unterscheiden ($AUC = 0,75$, $p = 0,007$).

Daraufhin wurde für diesen Parameter gemäß den oben genannten Kriterien ein Schwellenwert von 18,70 pmol/ml zur Unterscheidung dieser Patientengruppen bestimmt (siehe Abbildung 8).

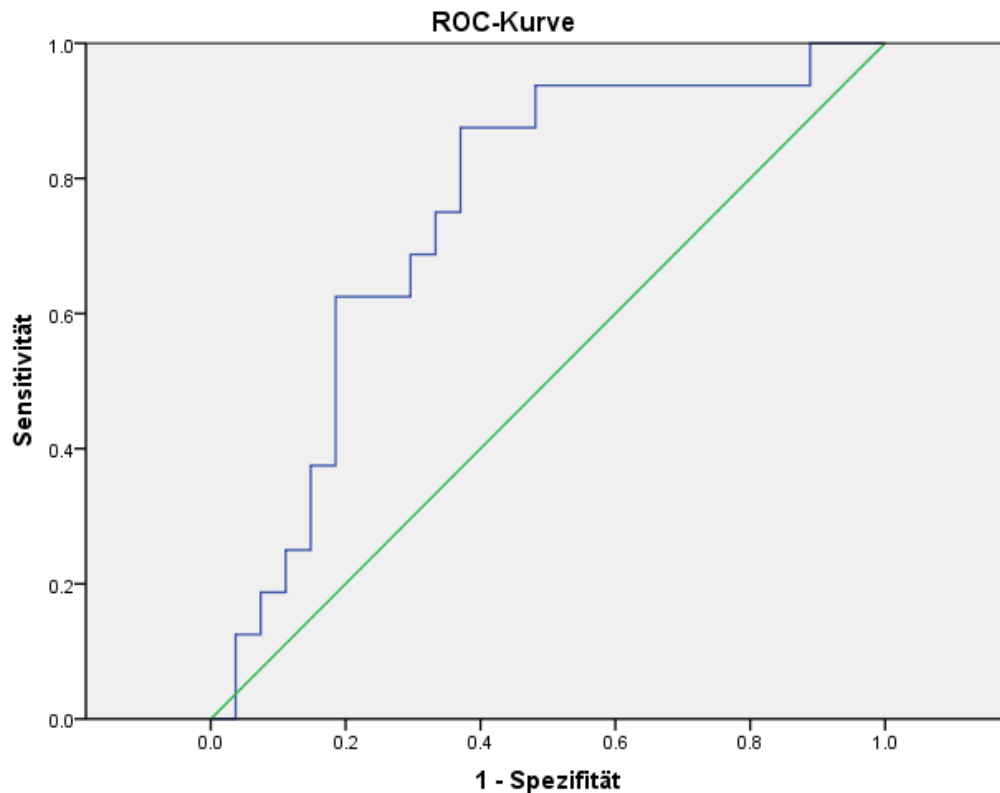


Abbildung 8: ROC-Kurve des nicht-HDL-gebundenen S1P zur Unterscheidung der Patienten mit einer 1- versus 3-G-KHK.

In der Kreuztabelle zeigten Patienten mit einer 1-G-KHK häufiger (54,5 %) Werte unterhalb des gewählten Schwellenwertes des nicht-HDL-gebundene S1P, als Patienten mit einer 3-G-KHK (45,5 %, $p=0,016$ im Chi-Quadrat-Test).

Gemäß logistischer Regression wiesen Patienten mit einem nicht-HDL-gebundenen S1P oberhalb des Grenzwertes eine 5,1fach höhere Wahrscheinlichkeit auf eine 3-G-KHK statt eine 1-G-KHK zu haben. ($p= 0,020$).

In der ROC-Analyse war der Parameter der Ratio nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma-HDL-C in der Lage, Patienten mit einer 1-G-KHK von solchen mit einer 3-G-KHK zu unterscheiden ($AUC = 0,73$; $p = 0,014$).

Folglich wurde für diesen Parameter ein Schwellenwert für die Unterscheidung der Patientengruppen von 0,041 bestimmt (siehe Abbildung 9).

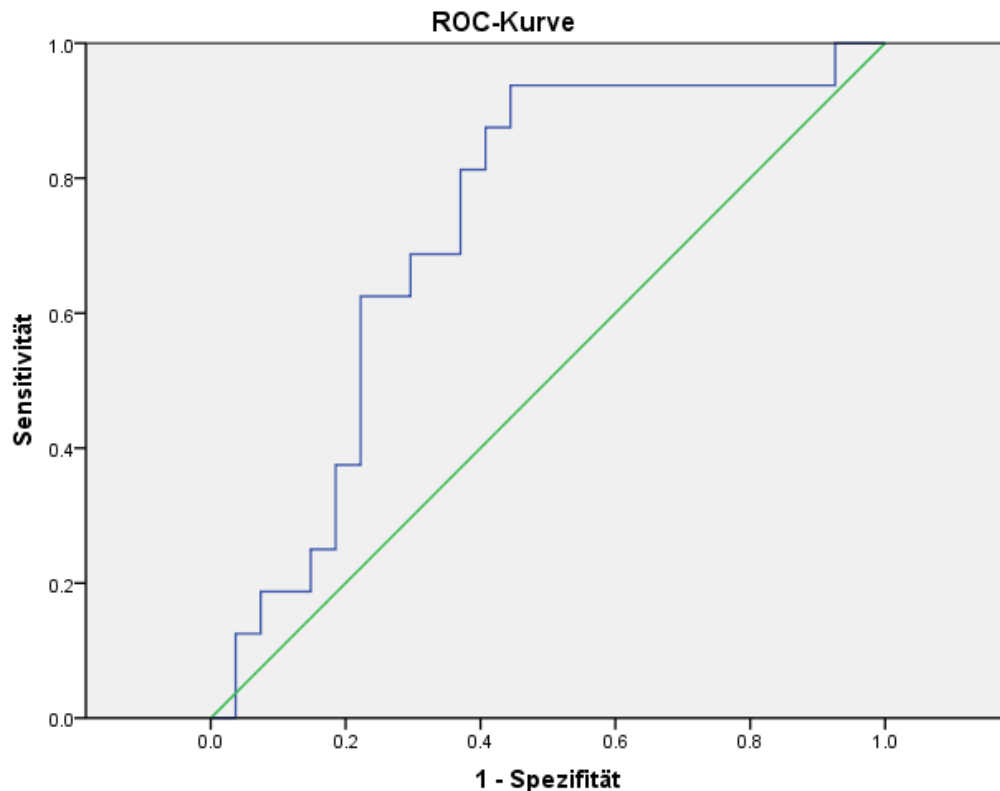


Abbildung 9: ROC-Kurve der Ratio nicht-HDL-S1P / HDL-S1P pro Plasma-HDL-C zur Unterscheidung der Patienten mit einer 1- versus 3-G-KHK.

Die Kreuztabelle ergab, dass Patienten mit einer 1-G-KHK häufiger (54,5 %) Werte unterhalb des gewählten Schwellenwertes der Ratio des nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma-HDL-C aufwiesen, als Patienten mit einer 3-G-KHK (45,5 %, $p=0,016$).

Patienten mit einer Ratio nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma-HDL-C oberhalb des Grenzwertes wiesen entsprechend logistischer Regression eine 5,1fach höhere Wahrscheinlichkeit auf, eine 3-G-KHK statt eine 1-G-KHK zu haben ($p= 0,02$).

Die Parameter der ROC-Kurve für das Gesamt-Plasma-S1P war unter Anwendung der im Abschnitt Methodik beschriebenen Kriterien mit einer AUC von 0,589 und einem p-Wert von 0,329 nicht diskriminativ für eine Unterscheidung zwischen einer 1- beziehungsweise 3-G-KHK. Ähnlich verhielt es sich mit der ROC-Kurve des am HDL-gebundenen S1P/mg HDL-C in 1 ml Plasma, mit einer AUC von 0,61 und einem p-Wert von 0,25.

3.5.2 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Indexintervention und der Ausprägung pektanginöser Beschwerden zum Zeitpunkt der Indexintervention

Da sich Patienten mit einer 1-G-KHK von denen mit einer 2- beziehungsweise 3-G-KHK hinsichtlich der S1P-Parameter unterschieden, untersuchten wir, ob sich diese Unterschiede im Patientenkollektiv nicht nur bei der Unterteilung nach bildmorphologischem Kriterium, sondern auch nach einem klinischen Kriterium, nämlich der KHK-Symptomatik (definiert als CCS-Schweregrad, Verteilung der klinischen Schweregrade im Gesamtkollektiv s. Abb. 6) nachweisen lassen. In einem anderen KHK-Kollektiv war ein solcher Zusammenhang bereits gefunden worden (Sattler et al., 2010). Somit wurden die S1P-Parameter der Patienten in den drei Beschwerdestufen der Angina pectoris-Symptomatik mittels Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen. Es zeigten sich jedoch innerhalb der Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$; siehe Tabelle 11).

S1P-Parameter	CCS1	CCS2	CCS3	CCS4	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	194,35 (108,39 - 257,22)	217,06 (24,83 - 1148,83)	218,31 (136,14 - 609,03)	178,85 (166,15 - 315,08)	0,68
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	74,71 (-77,22 - 228,42)	34,45 (-928,83 - 265,17)	-15,81 (-259,03 - 54,24)	28,85 (-65,08 - 96,15)	0,40
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,32 (-0,43 - 0,66)	0,13 (-4,22 - 0,91)	-0,07 (-0,74 - 0,28)	0,15 (-0,26 - 0,35)	0,35
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,68 (0,34 - 1,43)	0,87 (0,09 - 5,22)	1,07 (0,72 - 1,74)	0,85 (0,65 - 1,26)	0,35
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	420 (276,36 - 824)	460,27 (62,07 - 1883,33)	467,59 (289,66 - 761,29)	350,68 (307,69 - 508,20)	0,54
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	128,81 (-167,88 - 688,71)	76,85 (-1522,68 - 686,4)	-29,18 (-323,79 - 123,28)	53,42 (-104,97 - 188,53)	0,35
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/ HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,467 (-0,3 - 1,91)	0,15 (-0,81 - 10,68)	-0,63 (-0,43 - 0,4)	0,17 (-0,21 - 0,54)	0,35
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,17 (-0,14 - 0,79)	0,06 (-0,49 - 4,27)	-0,03 (-0,34 - 0,19)	0,04 (-0,49 - 4,27)	0,38
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	235 (180 - 385)	257,5 (85 - 545)	215 (135 - 445)	250 (195 - 275)	0,78

Tabelle 11: Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention innerhalb der Patientengruppen mit unterschiedlich starker Ausprägung pektanginöser Beschwerden (CCS-Grad) bei Indexintervention und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum).

3.6 Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Index-intervention und Parametern der linksventrikulären Funktion bei Indexintervention

Einige Publikationen haben sich bereits mit den kardioprotektiven Eigenschaften des S1P beschäftigt und konnten diese klar belegen (Karliner, 2009 ; Keul et al., 2007 ; Nofer et al., 2004 ; Theilmeyer et al., 2006). Bislang gibt es jedoch wenige Erkenntnisse darüber, ob und inwieweit mögliche Zusammenhänge zwischen S1P-Werten und bestimmten Parametern der Herzfunktion bestehen. Im Folgenden werden die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse der Testung auf mögliche Zusammenhänge zwischen den S1P-Werten bei Indexintervention und Parametern der linksventrikulären Funktion (LV-Funktion) zum Zeitpunkt der Indexintervention gezeigt. Hierfür wurden die Parameter zunächst in einer Korrelationsanalyse, gefolgt von einer linearen Regressionsanalyse, untersucht.

3.6.1 Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Indexintervention und BNP bei Indexintervention

Das Peptid B-Typ Natriuretisches Peptid ist ein biochemischer Plasmamarker für die linksventrikuläre Dysfunktion. Hauptstimulus für die BNP-Sekretion ist eine erhöhte Wandspannung des linken Ventrikels.

Zum Zeitpunkt der Indexintervention lagen die Werte des BNP im Patientenkollektiv im Median bei 59,7 pg/ml (Minimum: 7,1 pg/ml; Maximum 533,5 pg/ml). Um der Frage nachzugehen, ob es einen Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern und dem B-Typ Natriuretischen Peptid gibt, wurden diese Parameter zunächst in einer Korrelationsanalyse untersucht.

Für einige der Index-S1P-Parameter zeigten sich in der Korrelationsanalyse statistisch signifikante Ergebnisse bei der Untersuchung des Zusammenhangs mit dem BNP bei Indexintervention:

BNP war negativ mit den nicht-HDL-gebundenen Parametern beziehungsweise positiv mit den HDL-gebundenen S1P Parametern korreliert. Bezüglich des Gesamt-Plasma-S1P waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant .

Die Ergebnisse der einzelnen Korrelationstests der S1P-Parameter mit BNP sind in Tabelle 12 aufgeführt.

S1P-Parameter	r	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,44	< 0,01
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	-0,35	< 0,01
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	-0,39	< 0,01
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,39	< 0,01
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,42	< 0,01
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	-0,37	< 0,01
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC	-0,39	0,066
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	-0,39	0,048
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	-0,23	0,79

Tabelle 12: Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention mit dem Wert des BNP bei Indexintervention.

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen sowie die jeweiligen p-Werte.

Weil in der Korrelationsanalyse lineare Zusammenhänge zwischen den BNP-Werten bei Indexintervention und einigen S1P-Parametern bei Indexintervention gefunden worden waren (Tabelle 12), wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse angeschlossen. Dabei wurde BNP als Zielvariable und die korrelierenden S1P-Parameter jeweils als Prädiktorvariable definiert. Tabelle 13 zeigt das Ergebnis der Analyse:

Prädiktorvariable	R²	Regressions- koeffizient b	P	Konfidenz- intervall
HDL-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,44	0,38	< 0,01	0,26; 0,50
Nicht-HDL-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,42	-0,36	< 0,01	-0,48; -0,25
Anteil nicht-HDL-gebundenes Plasma-S1P	0,49	-94,40	< 0,01	-120,86; -67,93
Anteil HDL-gebundenes Plasma-S1P	0,49	94,40	< 0,01	67,93; 120,86
Normalisiertes HDL-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,46	0,25	< 0,01	0,175; 0,32
Normalisiertes nicht-HDL-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,38	-0,18	< 0,01	-0,24; -0,12
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC *	/	/	/	/
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,06	-39,96	0,048	-79,53; -0,39
Gesamt-Plasma-S1P [pmol/ml] *	/	/	/	/

Tabelle 13: Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Prädiktorvariablen „S1P-Parameter bei Indexintervention“ und die Zielvariable „BNP bei Indexintervention“.

Dargestellt sind das Bestimmtheitsmaß (R²), die Steigung der Regressionsgeraden (Regressionskoeffizient b), der P-Wert und das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

* nicht getestet wegen fehlender linearer Assoziation

Es zeigte sich, dass 40-50% der BNP-Werte durch die ausgesuchten S1P-Parameter erklärt werden können. Die stärkste Änderung des BNP-Werts erfolgte, wenn sich die Parameter „Anteil des nicht-HDL-gebundenen Plasma-S1P“ oder „Anteil des HDL-gebundenen Plasma-S1P“ um eine Einheit veränderten, am wenigsten wurde der BNP-Wert durch den Wert des Normalisierten nicht-HDL-gebundenen Plasma-S1P erklärt. Obwohl die Prädiktorvariabel „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ ebenfalls große Veränderungen des BNP-Werts hervorrief, konnte sie nur 6% der Werte der Zielvariablen „BNP“ erklären.

3.6.1.1 Unterschiede der S1P-Parameter bei Indexintervention bei Patienten mit BNP-Werten ober- oder unterhalb des klinischen Referenzwertes (100 pg/ml) bei Indexintervention

BNP-Werte oberhalb des klinischen Referenzwertes von 100 pg/ml fungieren als Marker für pathologische Prozesse im Bereich des Herzens. Nachfolgend sollte getestet werden, ob sich bei Patienten mit BNP-Werten oberhalb dieses Referenzwertes (>100pg/ml) Unterschiede bezüglich der S1P-Parameter im Vergleich zu Patienten mit BNP-Werten unterhalb dieses Referenzwertes (<100pg/ml) finden lassen.

Die Untersuchung mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen mit einem BNP ober- oder unterhalb dieses Referenzwertes. Patienten mit einem BNP größer 100 pg/ml wiesen höhere Werte für alle HDL-gebundenen S1P-Parameter auf, als Patienten mit einem BNP-Wert unterhalb des Referenzwertes. Gleichmaßen waren die Spiegel der nicht-HDL-gebundenen S1P-Parameter innerhalb der Gruppe mit BNP-Werten unterhalb des Referenzwertes erniedrigt.

Bezüglich des Gesamt-Plasma-S1P ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der zwei Gruppen. Eine Übersicht gibt Tabelle 14.

S1P-Parameter	BNP < 100 pg/ml	BNP > 100 pg/ml	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	189,43 (24,83-609,03)	228,93 (85,47-1148,83)	0,02
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	43,92 (-259,03-265,17)	-24,34 (-928,83-226,07)	p < 0,01
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,16 (-0,74-0,91)	-0,12 (-4,22-0,41)	p < 0,01
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,84 (0,09-1,74)	1,12 (0,59-5,22)	p < 0,01
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	410,06 (62,07-824)	574,21 (294,74-1883,33)	0,017
Normalisiertes nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	104,25 (-323,79-688,71)	-57,21 (-1522,68-491,45)	p < 0,01
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC / HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,2 (-0,43-10,68)	-0,11 (-0,81-0,71)	p < 0,01
Ratio: nicht-HDL-S1P/ HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,1 (-0,34-4,27)	-0,04 (-0,49-0,33)	p < 0,01
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	260 (130-410)	215 (85-545)	0,12

Tabelle 14: Unterschiede der Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention zwischen Patienten mit einem BNP < beziehungsweise >100 pg/ml bei Indexintervention.

Die Werte der beiden Patientengruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum)

Die Parameter „nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil nicht HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P“, „Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]“, „Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ und „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ sind mathematisch erhoben und können daher negative Werte aufweisen (Erläuterungen hierzu s. Methodikteil Absatz 2.3).

3.6.2 Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Indexintervention und der angiografisch bestimmten Ejektionsfraktion bei Indexintervention

Weil ein statistischer Zusammenhang zwischen einzelnen S1P-Parametern und B-Typ Natriuretischem Peptid, einem Marker der linksventrikulären Funktion, aufgezeigt werden konnte (siehe 3.6.1.1), wurde untersucht, ob auch ein Zusammenhang zwischen einzelnen S1P-Parametern und einem bildmorphologischen Korrelat der linksventrikulären Funktion, der lävokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion (EF) gefunden werden kann.

Die im Rahmen der Indexintervention ermittelten Werte der Ejektionsfraktion lagen in unserem Patientenkollektiv im Median bei 66,7% (Minimum 20,3% ; Maximum 81,1%).

Passend zu den zuvor gemachten Ergebnissen hinsichtlich BNP zeigte die Korrelationsanalyse, dass die EF negativ mit den HDL-gebundenen S1P-Parametern beziehungsweise positiv mit den nicht-HDL-gebundenen S1P-Parametern korreliert ist (Tabelle 15).

S1P-Parameter	r	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	-0,27	0,087
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,33	0,033
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,36	0,021
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	-0,36	0,021
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	-0,31	0,047
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,33	0,031
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,36	0,021
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,35	0,025
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	0,22	0,16

Tabelle 15: Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention mit der Ejektionsfraktion bei Indexintervention.

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen sowie die jeweiligen p-Werte.

Weil in der Korrelationsanalyse lineare Zusammenhänge zwischen den Werten der Ejektionsfraktion bei Indexintervention und einigen S1P-Parametern bei Indexintervention gefunden worden waren (Tabelle 15), wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse angeschlossen (getestet wurden nur die Parameter, die zuvor in der Korrelationsanalyse signifikante Ergebnisse erbracht hatten). Dabei wurde die EF als Zielvariable und die korrelierenden S1P-Parameter jeweils als Prädiktorvariable definiert. Tabelle 16 zeigt das Ergebnis der Analyse:

Prädiktorvariable	R²	Regressions- koeffizient b	P	Konfidenz- intervall
Nicht-HDL-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,29	0,04	< 0,01	0,02; 0,06
Anteil nicht-HDL- gebundenes Plasma- S1P	0,31	9,96	< 0,01	5,42; 14,50
Anteil HDL-gebundenes Plasma-S1P	0,31	-9,96	< 0,01	-14,50; -5,42
Normalisiertes HDL- gebundenes Plasma- S1P [pmol/mg]	0,32	-0,03	< 0,01	-0,04; -0,02
Normalisiertes nicht- HDL-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,24	0,02	< 0,01	0,01; 0,03
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL- S1P pro Plasma HDLC	0,05	2,04	0,09	-0,30; 4,38
Ratio: nicht-HDL- S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,06	5,48	0,06	-3,30; 11,28
Gesamt-Plasma-S1P [pmol/ml] *	/	/	/	/

Tabelle 16: Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Prädiktorvariablen „S1P-Parameter bei Indexintervention“ und die Zielvariable „Ejektionsfraktion bei Indexintervention“.

Dargestellt sind das Bestimmtheitsmaß (R²), die Steigung der Regressionsgeraden (Regressionskoeffizient b), der P-Wert und das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

* nicht getestet wegen fehlender linearer Assoziation

Es zeigte sich, dass nur ein geringer Teil der EF-Werte (maximal 32%) durch die ausgesuchten S1P-Parameter erklärt werden konnten. Analog zu den Ergebnissen der Regression mit der Zielvariable BNP erfolgten die stärkste Änderung der EF, wenn sich die Parameter „Anteil des nicht-HDL-gebundenen Plasma-S1P“ oder „Anteil des HDL-gebundenen Plasma-S1P“ um eine Einheit verändern. Die übrigen Prädiktorvariablen veränderten die EF-Werte nur um sehr geringe Maße, so dass sie – trotz der statistischen Signifikanz der Testung – vernachlässigbar sind. Die Variablen „Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ und „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ waren nicht prädiktiv für die Zielvariable „EF“, trotz signifikanter Korrelation.

3.7 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Index-intervention und der Thrombozytenzahl bei Indexintervention

Thrombozyten sind als eine Quelle von S1P im Blut beschrieben worden (Yatomi et al., 1997).

Um zu testen, ob es bei diesem Studienkollektiv einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und den S1P-Parametern gibt, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt: Nur das Gesamt-Plasma-S1P korrelierte positiv mit der Thrombozytenzahl ($r = 0,45$; $p < 0,01$), während für die anderen Parameter keine Korrelation errechnet werden konnte.

3.8 Ergebnisse des Follow up

3.8.1 Patientenkollektiv und Procedere bei Follow up

45 der 59 Patienten (76,3 %) mit insgesamt 53 Läsionen (79,1 %) stellten sich nach einem Zeitraum von 1-10 Monaten (im Median 6 Monate) zu einer kardiologischen Untersuchung vor. 14 Patienten (14 Läsionen) stellten sich im Verlauf nicht erneut in der Klinik für Kardiologie vor, sodass für diese keine angiografischen Daten des Follow up vorliegen. Die Begriffe „vorzeitiges“ beziehungsweise „verspätetes“ Follow up beziehen sich auf eine Wiedervorstellung innerhalb eines Zeitraums von unter beziehungsweise über 6 Monaten.

Bei 19 der 45 Patienten (42,2 %) war bei der angiografischen Kontrolle des Langzeitergebnisses nach Stentimplantation keine erneute Intervention an der Zielläsion notwendig (Re-Angiografie ohne Intervention).

Bei 7 Patienten (15,6 %) war eine erneute PTCA beziehungsweise bei 13 Patienten (28,8 %) eine erneute Stentimplantation im Bereich der Zielläsion oder einer anderen Lokalisation notwendig. Für 6 der 45 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Informationen über die Art des Procederes beim Follow up vor. Eine Übersicht gibt das nachfolgende Flussdiagramm (Abbildung 10) .

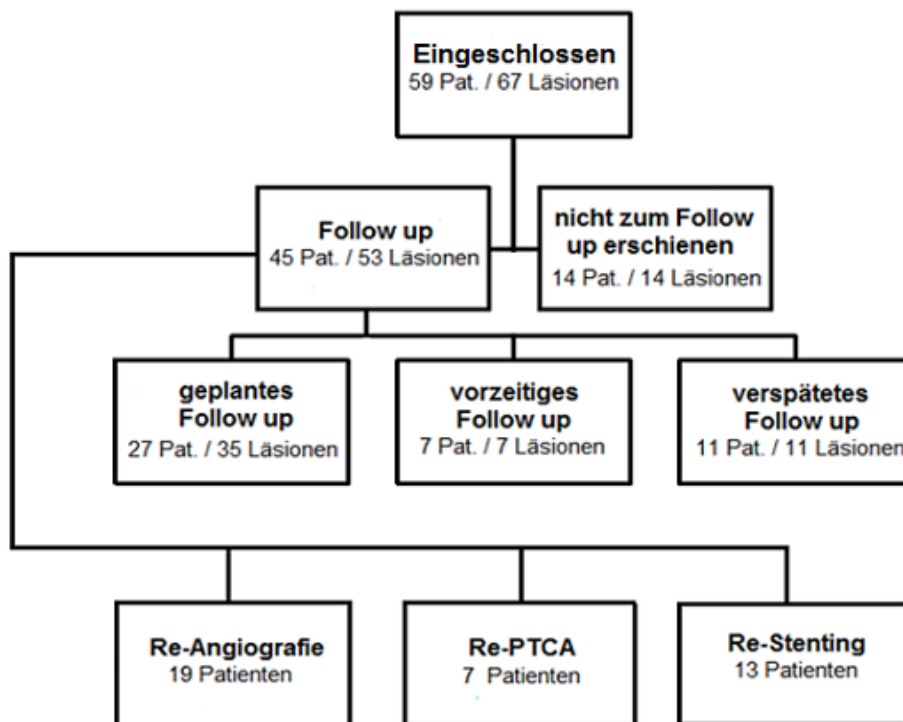


Abbildung 10: Flussdiagramm zum Studienablauf und Procedere bei Follow up.

3.8.2 Vergleich der S1P-Parameter bei Indexintervention und im Follow up

Es gibt bisher keine Untersuchungen über den Verlauf des S1P-Spiegels im Plasma über die Zeit. Somit wurde die Wiedervorstellung der Patienten in dieser Studie auch dazu genutzt, erstmals die neu definierten S1P-Parameter im Zeitverlauf zu betrachten (Tabelle 17).

Die S1P-Werte des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung (WV) wurden zunächst mit den Werten bei Indexintervention mittels Wilcoxon-Tests zur Untersuchung zweier verbundener Stichproben verglichen. In den 6 Monaten zwischen Indexintervention und Wiedervorstellung zeigt sich im gesamten Patientenkollektiv eine deutliche Verschiebung zugunsten des nicht-HDL-gebundenen S1P: Abnahme des Anteils des HDL-gebundenen S1P von 98,71 % auf 81,69 % ($p < 0,01$) und Zunahme des Anteils des nicht-HDL-gebundenen S1P von 1,29 % auf 18,3 % ($p=0,005$). Bezüglich der weiteren S1P-Parametern zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Index- und Follow up Werten (siehe Tabelle 17). Zwar nahm der Wert des Gesamt-Plasma-S1P und somit auch die Absolutwerte der übrigen S1P-Parameter zu, diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). In Tabelle 17 werden die Mediane der einzelnen S1P-Parameter zum Zeitpunkt der Indexintervention und der Wiedervorstellung nebeneinandergestellt und die Ergebnisse der Signifikanztestung gezeigt.

S1P-Parameter	Median bei Index-intervention	Median bei WV	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	215,02 (24,83-1148,83)	228 (26,82-555,45)	0,26
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	14,41 (-928,83-265,17)	45,25 (-437,14-306,51)	0,85
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,71 (-0,42-0,91)	0,18 (-0,5-0,89)	< 0,01
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,93 (0,09-5,22)	0,82 (0,1-1,53)	< 0,01
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	451,08 (62,07-1883,33)	460,38 (62,37-917,07)	0,17
Normalisiertes nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	27,87 (-1522,68-688,71)	108,33 (-428,57-656,02)	0,934
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC / HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,08 (-0,81-10,68)	0,22 (-1,0-8,70)	0,48
Ratio: nicht-HDL-S1P/ HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,03 (-0,49-4,27)	0,11 (-1,02-3,74)	0,59
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/mg]	245 (85-545)	307,5 (110-640)	0,22

Tabelle 17: Darstellung der Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention und Wiedervorstellung (WV) und Ergebnisse der Signifikanztestung.

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum)

Die Parameter „nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil nicht HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P“, „Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]“, „Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ und „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ sind mathematisch erhoben und können daher negative Werte aufweisen (Erläuterungen hierzu siehe Methodikteil Absatz 2.3)

3.8.3 Ergebnisse der QCA der Zielläsionen bei Follow up

Die Daten der quantitativen Koronarangiografie im Rahmen der Kontrollangiografien der Zielläsionen, die mit der Indexintervention behandelt wurden, sind Tabelle 18 zu entnehmen.

	Nach PCI bei Indexintervention	Bei Wiedervorstellung
Stenosedurchmesser [%]	15 (5,1 - 33,8)	24,41 (5,4 - 70,9)
Stenosefläche [%]	27,72 (9,96 - 56,08)	42,84 (10,5 - 91,5)
Referenzdurchmesser [mm]	3,21 (2,16 - 4,49)	2,934 (2,04 - 4,41)

Tabelle 18: Darstellung der QCA-Daten der Zielläsionen direkt nach Indexintervention und im Follow up.

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum).

20 der 45 Patienten (44,4 %) zeigten bei Wiedervorstellung eine Zunahme der Stenosierung im Sinne einer behandlungsbedürftigen Plaqueprogression. Für die Zielläsionen ergeben sich Werte für die korrigierte Restenose (Stenosedurchmesser in [%] bei Wiedervorstellung minus Stenosedurchmesser in [%] nach PCI bei Indexintervention) von, im Median 16,29 % (Minimum 2,36 % ; Maximum 56,04 %).

3.8.4 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern und der Ausprägung der Restenose bei Wiedervorstellung

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage nach einem möglichen prädiktiven Wert des S1P hinsichtlich der Progression einer koronarangiografisch betrachteten Einzelläsion - im Sinne der Restenosierung - nach PCI.

3.8.4.1 S1P-Werte bei Indexintervention und Ausprägung der Restenose bei Wiedervorstellung

Hinsichtlich der Frage, ob die S1P-Parameter bei Indexintervention eventuelle Rückschlüsse auf den Restenosegrad bei Wiedervorstellung - also über den Verlauf des angiografischen KHK-Schweregrades - im Sinne eines prädiktiven Parameters zulassen, sollten die S1P-Parameter bei Indexintervention und der Stenosedurchmesser bei Wiedervorstellung („Restenose“) mittels einer Korrelationsanalyse, gefolgt von einer linearen Regressionsanalyse, untersucht werden.

Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Variablen aufgezeigt werden ($p > 0,05$). Keiner der S1P-Parameter korrelierte mit den Messwerten, die mittels QCA von der Zielläsion beim Wiedervorstellungstermin erhoben worden waren (siehe Tabelle 19).

Dieser Befund passt zu dem Ergebnis, dass auch zwischen den S1P-Parameter bei Indexintervention und dem Stenosedurchmesser bei Indexintervention kein Zusammenhang gefunden worden war (siehe Abschnitt 3.4).

S1P-Parameter	r	p
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,088	0,549
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,003	0,983
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,009	0,952
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	-0,009	0,952
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,108	0,458
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	-0,017	0,905
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/ HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,009	0,952
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	0,042	0,775
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	0,055	0,706

Tabelle 19: Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention und des prozentualen Stenosegrades bei Wiedervorstellung (Restenose).
(Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen sowie die jeweiligen p-Werte).

3.8.5 Untersuchung von S1P-Parametern bei Indexintervention bei Patienten mit Änderungen der pektanginösen Beschwerdesymptomatik

Wie in der Literatur beschrieben wird, haben Patienten mit stabiler KHK (ohne Koronarintervention in den letzten 6 Monaten) umso höhere Nicht-HDL-gebundene S1P-Spiegel, je stärker die Angina Pectoris-Symptome ausgeprägt sind (Sattler et al., 2010). Im vorliegenden Patientenkollektiv war dies nicht gezeigt worden (siehe Abschnitt 3.5.2). Allerdings bietet das vorliegende Studiendesign die Möglichkeit, auch den Verlauf der KHK-Symptomatik in die Analyse mit einzubeziehen. Somit sollte anhand des vorliegenden Kollektivs untersucht werden, ob Verbesserungen oder Verschlechterungen der KHK-Symptomatik über die Zeit mit unterschiedlichen S1P-Parametern zum Beginn des Beobachtungszeitraums einhergehen.

Die Änderungen bezüglich des Angina-Pectoris-Grades (CCS-Grades) zwischen Indexintervention und Wiedervorstellung nach 6 Monaten sind Abbildung 11 zu entnehmen.

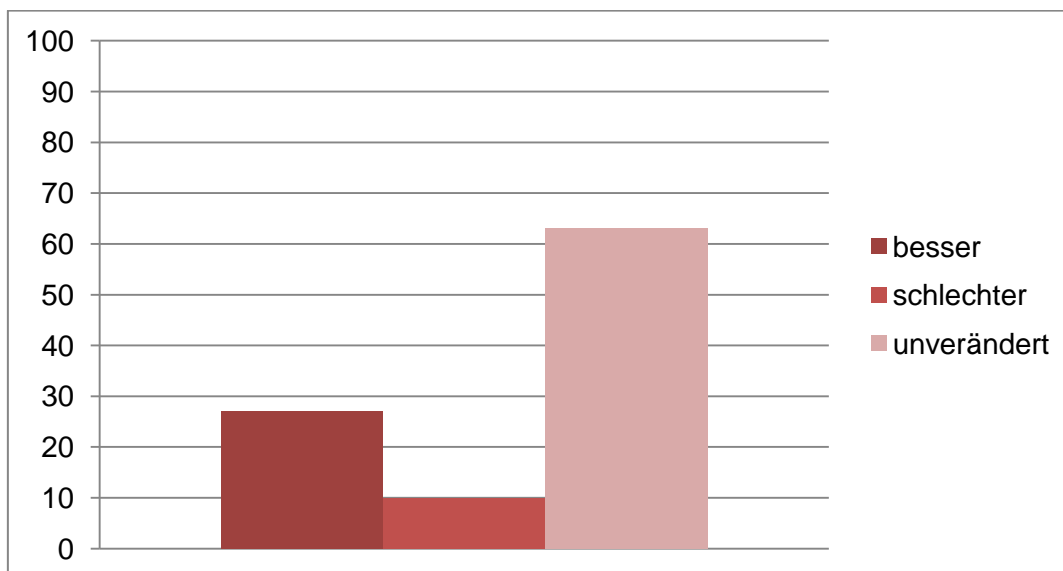


Abbildung 11: CCS-Verlauf: Änderungen der AP-Beschwerden der Patienten zwischen Indexintervention und Follow up.
(Angabe in [%] des Wiedervorstellungskollektivs)

In der Tat wiesen die Patienten mit einem gebesserten oder gleich gebliebenem CCS-Befund höhere Werte für die meisten HDL-gebundenen S1P-Parameter beziehungsweise niedrigere Werte für die nicht-HDL-gebundenen S1P-Parameter bei Indexintervention auf, als die Patienten mit einer Verschlechterung der anginösen Beschwerden. Die Mediane der S1P-Parameter der drei CCS-Verlaufsgruppen sind Tabelle 20 zu entnehmen, ebenso die Ergebnisse der Signifikanztestung.

S1P-Parameter (Mittelwerte)	CCS besser	CCS schlechter	CCS gleich
HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	203,81 (85,47-428,65)	161,41 (148,92-219,27)	227,37 (24,83-609,03)
Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml] ^{1 2}	28,79 (-65,08-142,72)	151,08 (83,59-175,73)	-4,05 (-259,03-265,17)
Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P ³	0,09 (-0,26-0,51)	0,44 (0,34-0,50)	0,21 (-0,74-0,91)
Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P ³	0,91 (0,49-1,26)	0,56 (0,50-0,66)	1,02 (0,09-1,74)
Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	462,09 (294,74-702,7)	384,31 (338,46-391,55)	485,14 (62,07-871,43)
Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg] ³	62,49 (-104,97-432,48)	313,81 (199,02-343,36)	-7,36 (-323,79-688,71)
Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/ HDL-S1P pro Plasma HDLC ³	0,11 (-0,21-1,04)	0,8 (0,52-1,01)	-0,02 (-0,43-10,68)
Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC ^{1 2}	0,05 (-0,13-0,34)	0,44 (0,22-0,45)	-0,01 (-0,34-4,27)
Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	272,5 (85-445)	300 (245-395)	262,5 (180-370)

Tabelle 20: Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention in den unterschiedlichen CCS-Verlaufsgruppen.

(in Klammern das jeweilige Minimum beziehungsweise Maximum)

Es wurden jeweils die Parameter von zwei Patientengruppen miteinander verglichen (Mann-Whitney-U-Test).

¹ P-Wert > 0,05, aber mit aussagefähigem Trend (bis $p=0,071$) bei der Testung des CCS-Verlaufs (besser versus schlechter)

² P-Wert > 0,05, aber mit aussagefähigem Trend (bis $p=0,071$) für die Testung des CCS-Verlaufs (besser versus gleich)

³ P-Wert > 0,05, aber mit aussagefähigem Trend (bis $p=0,068$) bei der Testung des CCS-Verlaufs (schlechter versus gleich)

Die Parameter „nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]“, „Anteil nicht HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P“, „Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]“, „Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ und „Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC“ sind mathematisch erhoben und können daher negative Werte aufweisen (Erläuterungen hierzu s. Methodikteil Absatz 2.3).

3.8.6 Zusammenhang zwischen den S1P-Werten bei Wiedervorstellung und Parametern der linksventrikulären Funktion bei Wiedervorstellung

3.8.6.1 Zusammenhang zwischen den S1P-Parameter bei Wiedervorstellung und BNP bei Wiedervorstellung

Zum Zeitpunkt der Indexintervention waren statistische Zusammenhänge zwischen einzelnen S1P-Parametern und BNP aufgefallen (siehe 3.6.1). Nachfolgend wurde untersucht, ob diese Ergebnisse auch für die S1P-Parameter bei Wiedervorstellung und dem BNP bei Wiedervorstellung vorlagen.

Zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung lagen die BNP-Werte des Patientenkollektivs im Median bei 54,55 pg/ml (Minimum 20,9 pg/ml ; Maximum 180,6 pg/ml).

In der Korrelationsanalyse der Wiedervorstellungswerte zeigte sich eine positive Korrelation des am HDL-gebundenen S1P und des Gesamt-Plasma-S1P mit BNP (siehe Tabelle 21).

Für das HDL-gebundene S1P konnte somit auch beim Wiedervorstellungstermin eine Assoziation mit dem BNP ermittelt werden.

WV S1P-Parameter	r	p
WV HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	0,475	0,016
WV Nicht-HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/ml]	-0,202	0,333
WV Anteil nicht-HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	-0,149	0,488
WV Anteil HDLC-gebundenes S1P am Gesamt-Plasma-S1P	0,149	0,488
WV Normalisiertes HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	0,274	0,186
WV Normalisiertes nicht HDLC-gebundenes Plasma-S1P [pmol/mg]	-0,229	0,272
WV Ratio: nicht-HDL-S1P pro Plasma-HDLC/ HDL-S1P pro Plasma HDLC	-0,241	0,246
WV Ratio: nicht-HDL-S1P/HDL-S1P pro Plasma HDLC	-0,183	0,380
WV Gesamt- Plasma-S1P [pmol/ml]	0,429	0,036

Tabelle 21: Korrelation der S1P-Parametern bei Wiedervorstellung mit dem BNP bei Wiedervorstellung.

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen sowie die jeweiligen p-Werte.

3.8.7 Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern bei Wiedervorstellung und der Thrombozytenzahl bei Wiedervorstellung

Die Thrombozytenzahl im Patientenkollektiv lag zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung im Median bei 206 Thrombozyten/nl (Minimum 134/nl ; Maximum 316/nl).

Ähnlich den Beobachtungen bei Indexintervention zeigte sich in der Korrelationsanalyse eine positive Korrelation zwischen dem Wert des Gesamt-Plasma-S1P bei Wiedervorstellung und der Thrombozytenzahl bei Wiedervorstellung ($r = 0,51$; $p = 0,005$).

4 Diskussion

Die koronare Herzkrankheit ist nach wie vor die häufigste Todesursache, nicht nur in der Bundesrepublik Deutschland und den westlichen Industrienationen, sondern weltweit (statistisches Bundesamt ; WHO). Die Rolle von HDL-C als negativem Einflussfaktor in der Pathogenese der KHK ist heute unumstritten. Zum einen gilt ein erniedrigter HDL-C-Spiegel als eigenständiger Risikofaktor der KHK (Gordon et al., 1977 ; Assmann et al., 1996).

Zum anderen wurden in den letzten Jahren neben den atheroprotektiven auch direkte kardioprotektive Effekte des HDL-C in diversen Studien und Tiermodellen aufgezeigt (Jin et al., 2004 ; Nofer et al. 2004 ; Theilmeier et al., 2006). Wie bereits im Einleitungsteil beschrieben, werden viele dieser positiven Einflüsse auf das kardiovaskuläre System einem wichtigen HDL-C-Bestandteil, dem S1P, zugeschrieben. Nachweislich entfaltet das HDL-S1P diese protektiven Eigenschaften auch in der Pathogenese der Atheroskleroseentstehung (Kimura et al., 2006 ; Keul et al., 2007 ; Tölle et al., 2008 ; Damirin et al., 2007).

4.1 S1P und Ergebnisse der QCA

Die vorliegende Studie ist die Erste, die sich mit dem Zusammenhang zwischen S1P und der In-Stent-Restenose, als Äquivalent der Progression einer vorbestehenden KHK beschäftigt.

Um zu untersuchen, ob und in wie weit das S1P, aufgrund der oben beschriebenen antiatherogenen Eigenschaften, als potentieller Biomarker für die Ausprägung arteriosklerotischer Plaques und In-Stent-Restenosen geeignet ist, wurden in der vorliegenden Studie erstmalig S1P-Parameter mit Ergebnissen einer quantitativen Koronarangiografie von Nativplaques vor Intervention und im Langzeitverlauf verglichen und auf einen möglichen Zusammenhang hin, untersucht.

Obwohl aufgrund der Befunde der Grundlagenforschung erwartet wurde, dass HDL-gebundenes S1P vor einem hohen Stenosegrad schützt, konnte dieses Ergebnis nicht erzielt werden: HDL-gebundenes S1P war nicht mit dem Stenosegrad assoziiert. Ebenso war keiner der übrigen S1P-Parameter mit der aktuellen Ausprägung der quantifizierten Stenosen assoziiert. Auch mit der

Entwicklung der Stenosen im Sinne einer In-Stent-Restenose konnten keine Zusammenhänge berechnet werden.

Bereits in den 80er und 90er Jahren gab es eine Reihe von Arbeiten, die den positiven Einfluss des HDL-Cholesterins auf die Ausprägung beziehungsweise die Schwere angiografisch ermittelter Koronar-Stenosen zeigen konnten (Drexel et al., 1992 ; Romm et al., 1991). Des Weiteren gibt es Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen dem HDL-C und der Entstehung bzw. Ausprägung von koronaren Restenosen belegen (von Birgelen et al., 2003 ; Yoneyama et al., 2003 ; Sukhija et al., 2007).

Die bislang einzige Arbeit, die das S1P mit der Ausprägung der KHK in Zusammenhang bringt, ist die von Deutschman et al. aus dem Jahr 2003, in der der Serum-S1P-Spiegel mit zunehmendem angiografisch ermitteltem Stenosegrad anstieg, und in der KHK-Patienten höhere Serum-S1P-Spiegel aufwiesen als Personen der Kontrollgruppe.

Weshalb nun wurde in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen den HDL-assoziierten S1P-Parametern und den angiografisch ermittelten Stenosen und Restenosen gemessen?

Wie bereits mehrfach erwähnt, spielt das HDL-S1P nachweislich eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Entstehung atherosklerotischer Plaques. Alle bislang belegten antiatherogenen Effekte finden jedoch auf molekularer beziehungsweise zellulärer Ebene statt. Eine QCA ermöglicht lediglich, die prozentuale Einengung des Gefäßes im Hinblick auf den Referenzdurchmesser, also den Lumenverlust des stenotischen Gefäßes, zu ermitteln. Eine direkte Bestimmung der Größenzunahme eines Plaque und der zugrunde liegenden Mechanismen ist hiermit jedoch nicht möglich. Yoneyama et al. beschrieben 2003, dass es in der Pathogenese der Plaqueprogression zwei unterschiedliche Formen des Remodelings gibt, und dass diese Formen des arteriellen Remodelings interindividuell variieren (Yoneyama et al., 2003). Bei der expansiven Form reagiert das stenotische Gefäß auf die Plaqueprogression mit einer adaptierenden Ausdehnung (Glagov et al., 1987). Glagov et al. zeigten 1987, dass auf diese Weise das Gefäßlumen bis zu einem Stenosegrad von 30-50 % beibehalten werden kann. Die zweite Form ist das sogenannte konstriktive Remodeling, bei der es durch eine Schrumpfung der Lamina elastica interna zu einer weiteren Lumeneinengung kommt (Post et al., 1995).

Zwar vermag die Angiografie die Anzahl der betroffenen Gefäße sowie die Lage und in gewissem Maße auch Schweregrade von Stenosen zu benennen, jedoch liegt die Annahme nahe, dass die oben beschriebenen Mechanismen dazu beitragen, dass die mittels QCA gemessenen Stenosedurchmesser bei adaptierender Gefäßausdehnung unter Umständen falsch niedrig gemessen werden. Außerdem können mittels QCA die Prozesse auf Plaque- und zellulärer beziehungsweise molekularer Ebene nicht dargestellt werden. Somit wäre es denkbar, dass die durch das HDL-S1P ausgeübten Effekte auf die Plaqueentstehung durch die QCA nicht in ausreichendem Maße detektiert werden konnten, um signifikante Zusammenhänge zu zeigen.

Eine weiterführende Methode könnte in der Anwendung des Intravaskulären Ultraschalls (IVUS) bestehen: Beim IVUS ist eine direkte Bestimmung der Größenzunahme der atherosklerotischen Plaques (durch Ausmessung der Plaque+Media-Querschnittsfläche) möglich, sodass diese Methode Vorteile gegenüber der QCA-Analyse bieten könnte. Außerdem könnte in der IVUS-Untersuchung der Plaqueaufbau ermittelt und in die Analyse einbezogen werden und somit zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen den S1P-Spiegeln und dem Anteil verschiedener Plaquekomponenten (Nekrose, Fett, Bindegewebe) untersucht werden.

Da dies die erste Studie ist, die den Zusammenhang des HDL-gebundene S1P mit der Stenose/Restenose der Einzelläsion untersucht, und hier mittels QCA kein Zusammenhang identifiziert werden konnte, müssen weitere Studien, eventuell durch den Einsatz anderer Methoden (zum Beispiel des IVUS), den hier vermuteten Zusammenhang genauer untersuchen.

4.2 S1P und Anzahl der betroffenen Koronargefäße

Eine der bislang zu diesem Thema publizierten Arbeiten ist die bereits oben erwähnte Studie von Deutschman et al. aus dem Jahr 2003 in der erstmals ein Zusammenhang zwischen S1P und dem Auftreten bzw. dem Schweregrad der KHK beschrieben wurde (Deutschman et al., 2003).

So wurde dort gezeigt, dass KHK-Patienten höhere Serum-S1P-Spiegel aufwiesen, als Personen der Kontrollgruppe und dass der Serum-S1P-Spiegel kontinuierlich mit zunehmendem angiografisch ermitteltem Stenosegrad anstieg.

Daraufhin wurde auch in der vorliegenden Arbeit getestet, ob sich solche Aussagen mit den von uns neu definierten S1P-Parametern erheben lassen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, anders als bei Deutschman et al, kein Zusammenhang zwischen dem Gesamt-Plasma-S1P und dem KHK-Schweregrad. Allerdings konnte die Differenzierung in HDL- und nicht-HDL-gebundenes S1P weiterführende Ergebnisse bringen: So wiesen Patienten mit Befall nur einer Koronararterie im Mittel deutlich höhere Werte der HDL-gebundenen S1P-Parameter auf als Patienten mit einer 2- oder 3-Gefäß-KHK, die Werte des nicht-HDL-gebundenen S1P waren bei diesen Patienten mit 1-Gefäß-KHK entsprechend niedriger. Darüber hinaus waren beide Parameter und das Verhältnis (Ratio) der beiden zueinander in der Lage, die Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK von denen mit einer 2- oder 3-Gefäß-KHK zu unterscheiden. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der bereits 2009 von Sattler et al. aufgestellten Hypothese, dass S1P in seiner HDL-gebundenen Form positive Effekte auf das kardiovaskuläre System ausübt, wohingegen das „freie“ nicht-HDL-gebundene S1P für die negativen Effekte verantwortlich gemacht wird.

Die hier gemachten Beobachtungen passen ins Bild und erweitern den Befund, zeigen sie doch, dass die S1P-Parameter nicht nur KHK-Patienten von gesunden Personen zu unterscheiden, sondern obendrein innerhalb der KHK-Patienten den Schweregrad der Erkrankung und die damit verbundene Prognose zu diskriminieren vermögen. Des Weiteren bestätigen sie die anfangs formulierte Annahme des S1P als Biomarker für Plaque-Entstehung und -progression in der Pathogenese der KHK zumindest teilweise. Die Ergebnisse suggerieren, dass ein höherer HDL-S1P-Spiegel vor einer weiteren Zunahme der KHK im Sinne einer Plaque-Entstehung (in einem weiteren Gefäß) oder Plaqueprogression schützt. Diese Befunde passen auch zu Beobachtungen im Rahmen der Grundlagenforschung der KHK-Entstehung, die zeigen, dass das HDL in der Lage ist, vorhandene Plaques zu stabilisieren (Tardif et al., 2007) und eine Progression bestehender Plaques zu vermindern (Choudhury et al., 2004).

Bei der von Deutschman et al. veröffentlichten Studie wurde die Einschätzung des Stenosegrades visuell durch drei unabhängige Kardiologen und anschließende Bildung eines Summen-Scores der stenotischen Gefäße sowie Zuordnung zu drei Gruppen vorgenommen (milde, intermediäre und schwere KHK), während in der vorliegenden Arbeit die koronaren Zielläsionen einer klinisch symptomatischen

KHK in computerisierter Form mit Hilfe eines QCA-Programmes quantifiziert wurden und der Stenosegrad einer Einzelläsion jeweils als Absolutwert angegeben wurde.

Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Arbeiten könnten darin begründet sein, dass die oben genannte Arbeitsgruppe den S1P-Gehalt im Serum bestimmte, während in der vorliegenden Studie das Plasma-S1P genutzt wurde. Die Verwendung von Serum zur Bestimmung des S1P-Gehalts wird in der Literatur kritisch betrachtet, da während der für die Serumgewinnung notwendigen Gerinnungsreaktionen S1P aus aktivierten Thrombozyten freigesetzt wird und die S1P-Werte somit unter Umständen falsch hoch gemessen werden (Yatomi et al., 1997).

Ein weiterer Grund könnte die bei Deutschman et al. nicht vorgenommene Unterteilung in HDL-gebundene und nicht HDL-gebundene S1P-Parameter sein. Diese Unterteilung ist jedoch im Hinblick auf die bereits weiter oben beschriebene Rolle des HDL-S1P in der Pathogenese der Atherosklerose und der von Sattler et al. 2009 formulierten Annahme sinnvoll. Begründet wurde diese unter anderem damit, dass alle in der Literatur beschriebenen Effekte des HDL-gebundenen S1P sich schützend auf das kardiovaskuläre System auswirken, beziehungsweise dass bislang nicht ein einziger negativer Effekt von HDL-gebundenem S1P auf das Herz-Kreislauf-System beschrieben wurde. Im Gegensatz dazu konnten bereits eine Reihe negativer Effekte des freien, nicht HDL-gebundenen, S1P dargelegt werden (Sattler und Levkau, 2009).

4.3 S1P und Schweregrad der AP-Symptomatik (CCS-Grad)

Bereits 2010 wurde in den von Sattler et al. veröffentlichten Ergebnissen ein Zusammenhang zwischen einem definierten CCS-Wert und einem zeitgleichen Wert des HDL-gebundenen beziehungsweise nicht HDL-gebundenen S1P beschrieben (Sattler et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich diese Ergebnisse auch auf ein weiteres Patientenkollektiv – mit behandlungsbedürftiger KHK – übertragen lässt: In der Tat konnte hier ein Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern und dem Verlauf der pektanginösen Symptomatik, dem CCS-Grad, nach Intervention beobachtet werden: Patienten mit einer gebesserten oder zumindest gleich gebliebenen Schwere der AP-Symptomatik zeigten höhere Werte der HDL-

gebundenen S1P-Parameter verglichen mit Patienten, bei denen sich die AP-Symptomatik im Verlauf verschlechterte.

Eine Erklärung, warum sich in der vorliegenden Arbeit bezüglich der S1P-Parameter keine Zusammenhänge zum CCS-Grad bei Indexintervention feststellen ließen, könnte darin liegen, dass über 75 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt den CCS-Graden 1 und 2 angehörten. Somit waren sie im Hinblick auf die Schwere der pektanginösen Beschwerden relativ homogen, wohingegen die Spannbreite der CCS-Symptomatik der Patienten von Sattler et al. recht groß war (gesunde Kontrollen: CCS 0, stabile KHK: CCS 1-3, Myokardinfarkt: CCS 4).

Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen den S1P-Parametern und dem CCS-Verlauf, also der Änderung der AP-Beschwerden über einen Zeitraum von 6 Monaten, könnte in den von Nofer et al. 2004 gemachten Beobachtungen einen möglichen Erklärungsansatz finden: In dieser Studie konnte eine durch HDL-S1P induzierte NO-Freisetzung aus Endothelzellen und eine nachfolgende Vasodilatation im entsprechenden Gefäß nachgewiesen werden. Denkbar wäre nun, dass das HDL-S1P direkt an der Änderung der Beschwerden beteiligt war: Eine durch HDL-S1P vermittelte Vasodilatation könnte eine Zunahme der Myokardperfusion bewirkt haben, die dann eine Abnahme der Frequenz und Schwere der pektanginösen Beschwerden zur Folge hätte.

4.4 S1P und Marker der linksventrikulären Funktion

Hauptstimulus für die BNP-Sekretion ist eine erhöhte Wandspannung des linken Ventrikels. Ähnlich dem S1P kommt auch dem BNP eine Art Schutzfunktion im kardiovaskulären System zu. Seine Hauptfunktion ist die Regulation von Blutvolumen und Gefäßtonus, die es über seine natriuretische/diuretische und vasodilatierende Wirkung sowie über die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ausübt (Han und Hasin, 2003).

Noch vor einigen Jahren wurde das natriuretische Peptid BNP lediglich als diagnostischer und therapeutischer Marker der Herzinsuffizienz angesehen und hat sich zu diesem Zweck bereits auch in der klinischen Routine etabliert. In den letzten Jahren häufen sich jedoch auch Berichte darüber, dass BNP im Rahmen myokardialer Ischämie, unabhängig von der linksventrikulären Wandspannung, freigesetzt wird (D'Souza et al., 2003 ; Goetze et al., 2004 ; Weber et al., 2006).

Des Weiteren gibt es im Hinblick auf die natriuretischen Peptide atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP) und C-type natriuretic peptide (CNP) bereits einige Publikationen, die potentielle protektive Funktionen im Rahmen der Entstehung von Atherosklerose und Restenose zeigen (Barber et al., 2005 ; D`Souza et al., 2003 ; Ikeda et al., 1997).

So werden ihm, unter anderem, eine Hemmung der Migration und Proliferation von VSMCs und Endothelzellen (Han und Hasin, 2003 ; Nishikimi et al., 2006) sowie ein vasodilatierender Effekt auf die Koronararterien (Michaels et al., 2003) nachgesagt. Ähnlich den S1P-Parametern in dieser Arbeit ist das BNP bei Patienten mit stabiler KHK in Abhängigkeit vom Schweregrad nachweisbar und steigt mit zunehmendem KHK-Schweregrad an (Weber et al., 2006). Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen den S1P-Parametern und dem BNP. Dabei war das BNP jeweils negativ mit den nicht-HDL-gebundenen und positiv mit den HDL-gebundenen S1P-Parametern korreliert. Die Ergebnisse der aktuellen Studie suggerieren ein Zusammenspiel der beiden Systeme, das bislang noch nicht untersucht oder beschrieben wurde: hohe BNP-Spiegel als Antwort auf eine ventrikuläre Belastung, die durch ihre Wirkung eine Ventrikelentlastung bewirken sollen, gehen einher mit hohen Spiegeln des HDL-gebundenen S1P, die ebenfalls kardioprotektiv wirken sollen. Die Höhe des S1P-Gehalts in HDL beziehungsweise die Übernahme von S1P in HDL von anderen „Quellen“ (zum Beispiel anderen Lipoproteinen) wäre somit ein aktiv auf einen pathologischen Reiz – hier: der linksventrikulären Dysfunktion – hin geregelter Prozess, vergleichbar der Regelung der BNP-Ausschüttung. Dazu passt auch der Befund, dass sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede bezüglich der S1P-Parameter in den Gruppen mit einem BNP ober- oder unterhalb des klinischen Referenzwertes von 100 pg/ml zeigten: Patienten mit einem BNP größer 100 pg/ml wiesen höhere HDL-S1P-Spiegel auf als Patienten mit einem BNP-Wert unterhalb des Referenzwertes. Interessanterweise stimmen die Ergebnisse des Surrogatparameters der linksventrikulären Funktion, dem BNP, mit denen der direkt gemessenen Ejektionsfraktion (EF) überein: die EF war negativ mit den HDL-gebundenen S1P-Parametern, aber positiv mit den nicht-HDL-gebundenen S1P-Parametern korreliert. Somit könnte es sich bei den Ergebnissen um mehr als nur um Zufallsbefunde handeln, zumal in den Regressionsanalysen das HDL-

gebundene und das nicht-HDL-gebundene S1P prädiktiv für die Höhe von BNP und EF waren.

In der Literatur wurde bereits eine positive Korrelation zwischen den natriuretischen Peptiden BNP und CNP mit HDL-Cholesterin beschrieben (Lupattelli et al., 2006).

Eine kausale Ursache für die hier beobachtete positive Korrelation von BNP mit den HDL-gebundenen S1P-Parametern könnte in der 2007 von Liang et al. gemachten Beobachtungen liegen, dass BNP die Bindung von HDL an seine Rezeptoren in Steroid-bildenden Zellen verhindert (Liang et al., 2007). Durch die verminderte Aufnahme von HDL in die Zellen könnte BNP den Gesamt-HDL-Spiegel erhöhen und auch Einfluss auf die HDL-Bindung des S1P nehmen. Interessanterweise liegt die hier beobachtete Korrelation zwischen BNP und HDL-gebundenem beziehungsweise nicht-HDL-gebundenem S1P bei Patienten vor, die unter optimaler medikamentöser Therapie standen, unter anderem mit ACE-Hemmern, β -Blockern, Nitraten und Diuretika. Die dadurch hervorgerufenen Effekte, wie beispielsweise eine Vor- beziehungsweise Nachlastsenkung des Herzens, beeinflussen die Herzfunktion und somit auch die hier gemessenen BNP-Werte.

Der Einfluss von Medikamenten auf den S1P-Stoffwechsel wurde bislang nicht untersucht, sodass noch offen ist, ob die beobachteten Werte der S1P-Parameter ebenfalls durch eine pharmakologische Therapie verändert worden sind oder primäres Ergebnis der therapierten Herzfunktion sind.

Bislang fehlt für die hier identifizierte Korrelation zwischen dem S1P und BNP eine kausale Erklärung. Gemeinsame Einflussgrößen können durchaus noch entdeckt werden und eine Erklärung bieten. Somit sind weitere Studien zu diesem Thema von Nöten, um zu klären, ob und in wie weit eine Vernetzung zwischen diesen beiden Mediatorwegen besteht und welche Rolle diese in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielen könnten.

Vor allem für das Bild der Herzinsuffizienz wäre ein solcher Zusammenhang interessant und könnte Ansätze für die Erklärung der Pathophysiologie der Erkrankung und eventuell für die Entwicklung von neuen Therapien bieten.

4.5 S1P und Thrombozyten

Der hier beobachtete Zusammenhang zwischen dem Gesamt-Plasma-S1P und der Thrombozytenzahl (jeweils bei Indexintervention und Follow up) ist mit den Beobachtungen von Yatomi et al. aus den Jahren 1995 und 1997 leicht erklärt. So konnten damals aktivierte Thrombozyten als eine der Hauptquellen der Produktion und Freisetzung des im Blut vorkommenden S1P identifiziert werden (Yatomi et al., 1997 ; Yatomi et al., 1995).

4.6 Verlauf der S1P-Parameter

Interessant sind die hier gemachten Beobachtungen hinsichtlich des Verlaufs der S1P-Parameter innerhalb der 6 Monate zwischen Indexintervention und Wiedervorstellung. Dies ist die erste Untersuchung, die sich mit dem zeitlichen Verlauf der S1P-Verteilung im Menschen befasst. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anteile des HDL-gebundenen beziehungsweise nicht-HDL-gebundenen S1P: So kam es zu einer Verschiebung der anteiligen Verteilung der beiden Parameter zugunsten des nicht-HDL-gebundenen S1P. Des Weiteren zeigte sich ein Anstieg des Gesamt-Plasma-S1P und somit auch der Absolutwerte der übrigen S1P-Parameter.

Bislang sind in der Literatur keinerlei Erkenntnisse über den Verlauf von S1P-Parametern beziehungsweise eine Betrachtung selbiger über einen gewissen Zeitraum beschrieben. Somit sind die hier gemachten Beobachtungen erstmalig und die Ursachen der beschriebenen Veränderungen bislang nicht erforscht. Keul et al. formulierten 2007 die Annahme, dass das HDL als Träger von kardioprotektivem S1P fungiert und dessen Einflüsse in Abhängigkeit der entsprechenden Notwendigkeit bereitzustellen vermag (Keul et al., 2007).

Ein denkbarer Grund für die hier beobachteten Veränderungen könnte somit die Verbesserung der myokardialen Durchblutung sowie der linksventrikulären Funktion durch die Intervention an den hier betrachteten Koronarläsionen und als Folge dessen eine Verminderung der S1P-Bindung an HDL sein.

4.7 Einfluss von Medikamenten auf den S1P-Stoffwechsel

Die meisten der hier eingeschlossenen Patienten wiesen eine vorbekannte KHK auf und standen zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits unter optimaler medikamentöser Therapie. Somit sind die hier gemachten Beobachtungen nicht vergleichbar mit Beobachtungen aus der Nativplaque-Entstehung, wie sie zum Beispiel in tierexperimentellen Studien gemacht werden, da es bislang noch keine Kenntnisse darüber gibt, ob und in welcher Weise verschiedene Medikamente das S1P-System beeinflussen.

Beispielsweise standen 53 der 59 hier untersuchten Patienten (90 %) unter dem Einfluss von Statinen. Statine bewirken diverse Änderungen in der Zusammensetzung der Lipoproteine (Lüllmann et al., 2006) und nachweislich sind auch andere Lipoproteine an der Entwicklung der Atherosklerose beteiligt (hoher LDL-Spiegel, hoher Lipoprotein (a) Spiegel, hoher Triglyceridspiegel (Herold, 2007 ; Nickening und Böhm, 2004)).

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Statine durch ihre pleiotropen Effekte die Entstehung und Progression atherosklerotischer Läsionen und In-Stent-Restenosen auch unabhängig von ihrer lipidsenkenden Wirkung negativ beeinflussen (Zhou und Liao, 2010). Studien, die belegen, dass sich die Einnahme von Statinen nach stattgehabter Stentimplantation negativ auf die Rate an Restenosen auswirkt, unterstreichen diese Beobachtungen (Yamawaki et al., 2007).

Denkbar wäre somit, dass der HDL-C-Spiegel die Bindung von S1P an HDL und die dadurch vermittelten Effekte durch die lipidsenkende Wirkung und die pleiotropen Effekte der Statine „überdeckt“ oder beeinflusst wurden. Allerdings würde eine solche Beeinflussung bei fast allen Patienten der Studie vorhanden gewesen sein (90% mit Statinen). Insgesamt muss festgestellt werden, dass sich aufgrund der geringen Fallzahl und des selektionierten Kollektivs diese Studie nicht für eine Untersuchung des Medikamenteneffekts auf den S1P-Stoffwechsel eignet. Eine solche Studie wäre jedoch im Hinblick auf die bestehende Therapie der KHK und deren Auswirkungen auf einen potentiell protektiven Faktor nicht uninteressant.

4.8 Zusammenfassung

In den letzten Jahren häufen sich in der Literatur Berichte über die antiatherogenen Eigenschaften des Sphingosin-1-Phosphat (S1P), besonders in seiner an High Density Lipoproteine (HDL) gebundenen Form.

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen S1P und dem Gesamt-Schweregrad einer koronaren Herzkrankheit (KHK) auf der einen, sowie mit der Ausprägung atherosklerotischer Plaques und In-Stent-Restenosen als Einzelläsionen auf der anderen Seite. Da bislang wenig Erkenntnisse über mögliche Verbindungen zwischen S1P und verschiedenen, im Rahmen der klinischen Routine bestimmten Laborparametern oder Parametern der Herzfunktion vorliegen, wurde auch dieser Punkt im Rahmen dieser Arbeit näher beleuchtet.

Insgesamt wurden 59 Patienten mit einer vorbekannten stabilen KHK und interventionsbedürftiger Koronarläsion in die Studie eingeschlossen. Mittels Ultrazentrifugation wurden die S1P-Zielparameter in Plasma und HDL nach Erstintervention, sowie bei Wiedervorstellung der Patienten nach, im Median, 6 Monaten bestimmt. Die Auswertung der im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung gewonnenen angiografischen Daten erfolgte mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms für die quantitative Koronarangiografie. Zusätzlich wurden hier die Werte direkt vor Intervention herangezogen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass anhand der S1P-Parameter weder Rückschlüsse über die aktuelle Ausprägung der quantifizierten Stenosen, noch über eine Entwicklung der Stenosen, im Sinne der Ausprägung einer In-Stent-Restenose, möglich waren. Jedoch waren die S1P-Parameter geeignet, Patienten mit unterschiedlichem KHK-Schweregrad oder unterschiedlicher Schwere pektanginöser Beschwerden voneinander zu unterscheiden. So wiesen Patienten mit geringer KHK-Ausprägung oder gebesserter pektanginöser Symptomatik nach 6 Monaten höhere Werte des HDL-gebundenen, sowie niedrigere Werte des freien, ungebundenen S1P auf als Patienten mit Befall mehrerer Koronararterien, beziehungsweise Zunahme der pektanginösen Beschwerden. Weiterhin wurde in der aktuellen Studie ein Zusammenhang zwischen S1P und Parametern der linksventrikulären Funktion, dem B-type natriuretic Peptide (BNP) und der Ejektionsfraktion (EF) beobachtet. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen BNP und dem HDL-gebundenen, sowie eine negative Korrelation mit dem nicht-HDL-gebundenen S1P. Umgekehrt verhielt es sich bei der Korrelation der EF mit den S1P-Parametern.

4.9 Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Studie ergibt sich aus der relativ kleinen Fallzahl (n = 59 Patienten / 67 Läsionen). Dadurch, dass nur 45 Patienten (53 Läsionen) zum geplanten Follow up nach 6 Monaten erschienen, wurden die Aussagen über den Verlauf der Zielläsionen eingeschränkt.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte leider auch die Testung der Gruppen mit vorhandenem beziehungsweise fehlendem kompletten Gefäßverschluss hinsichtlich Unterschieden zwischen den S1P-Parametern nicht durchgeführt werden, obwohl die so gewonnenen Ergebnisse im Hinblick auf die hier formulierte Fragestellung durchaus von Bedeutung gewesen wären.

Das in dieser Studie recht stark selektionierte Patientenkollektiv (Patienten mit interventionsbedürftiger Koronarläsion und stabilen pektanginösen Beschwerden zur elektiven Intervention) stellt eine weitere Einschränkung dar. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Erscheinungsformen der KHK, wie zum Beispiel der instabilen KHK oder dem akuten Myokardinfarkt, ist somit nur bedingt möglich.

Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass es sich bei dem hier untersuchten Kollektiv um Patienten mit vorbekannter KHK unter somit optimaler medikamentöser Therapie handelt. Dieser Sachverhalt könnte durch die Beeinflussung verschiedener im Rahmen dieser Arbeit untersuchter Laborparameter, wie zum Beispiel den S1P-Parametern oder den Parametern der Herzfunktion samt BNP, zu einer möglichen Verzerrung der hier gemachten Beobachtungen geführt haben.

Ferner sind diese Beobachtungen nicht vergleichbar mit Studien, die sich mit Nativbefunden der Atheroskleroseentstehung oder mit der Herzinsuffizienz beschäftigen, da es aus ethischen Gründen keinesfalls vertretbar wäre, Patienten mit KHK zu Studienzwecken die notwendige medikamentöse Therapie vorzuenthalten.

Literaturverzeichnis

1. Alfke, H., Böger, R. H., Bode-Böger, S. M. (1996):
Restenose nach perkutaner transluminaler Angioplastie :I. Ätiologie und klinische Bedeutung.
VASA 25, 13-20.
2. Altman, D. C. (1991):
In Altman, D. C. (Ed.).
Practical statistics for medical research.
Chapman 6 Hall / CRC.
3. Argraves, K. M., Argraves, W. S. (2007):
HDL serves as a S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects.
J Lipid Res 48(11):2325-33.
4. Arnold, G., Beier, H.M., Herrmann, M., Kaufmann, P., Kretschmann, H.J., Kühnel, W., Schiebler, T.H., Schmidt, W., Steiniger, B., Winckler, J., van der Zypen, E., Zilles, K. (2003):
Brusteingeweide.
In: Schiebler, Schmidt (Eds.): Anatomie. 8. Ed.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
5. Assmann G., Schulte H., von Eckardstein A., Huang Y. (1996):
High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport.
Atherosclerosis (124):11-20.
6. Baer, F. M., Rosenkranz, S. (2011):
koronare Herzkrankheit und Akutes Koronarsyndrom.
In : Erdmann (Ed.): Klinische Kardiologie. 8. Ed. Heidelberg: Springer Verlag.
7. Barber, M. N., Gaspari, T. A., Kairuz, E. M., Dusting, G. J., Woods, R. L. (2005):
Atrial natriuretic peptide preserves endothelial function during intimal hyperplasia.
J Vasc Res 42(2):101-10.
8. Barter, P.J., Baker, P.W., Rye, K.A. (2002) :
Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells.
Curr Opin Lipidol (3):285-8.
9. Bühling, K. J. (2004):
Herz und Kreislauf.
In: Bühling, K. J., Lepenies, J., Witt, K. (Eds.): Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag.

10. Carpintero, R., Gruaz, L., Brandt, K. J., Scanu, A., Faille, D., Combes, V., Grau, G. E., Burger, D. (2010):
HDL interfere with the binding of T cell microparticles to human monocytes to inhibit pro-inflammatory cytokine production.
PLoS One 5(7):e11869.
11. Chilton, R. J. (2004):
Pathophysiology of coronary heart disease: a brief review.
J Am Osteopath Assoc 104(9 Suppl 7):5-8.
12. Choudhury, R. P., Rong, J. X., Trogan, E., Elmalem, V. I., Dansky, H. M., Breslow, J. L., Witztum, J. L., Fallon, J. T., Fisher, E. A. (2004):
High-density lipoproteins retard the progression of atherosclerosis and favorably remodel lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol(10):1904-9.
13. Cockerill, G. W., Rye, K. A., Gamble, J. R., Vadas, M. A., Barter, P. J. (1995):
High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules.
Arterioscler Thromb Vasc Biol (11):1987-94.
14. Damirin, A., Tomura, H., Komachi, M., Liu, J. P., Mogi, C., Tobo, M., Wang, J. Q., Kimura, T., Kuwabara, A., Yamazaki, Y., Ohta, H., Im, D. S., Sato, K., Okajima, F. (2007) :
Role of lipoprotein-associated lysophospholipids in migratory activity of coronary artery smooth muscle cells.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 292(5):2513-22.
15. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL. Aktuelle Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie 2011. Online-Publikation;
http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf
16. Deutschman, D. H., Carstens, J. S., Klepper, R. L., Smith, W. S., Page, M. T., Young, T. R., Gleason, L. A., Nakajima, N., Sabbadini, R. A. (2003):
Predicting obstructive coronary artery disease with serum sphingosine-1-phosphate. Am Heart J 146(1):62-8.
17. Dietz, R., Rauch, B. (2003):
Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislau fforschung (DGK).
Z Kardiol 92:501-521.

18. Donner-Banzhoff, N., Held, K., Laufs, U., Trappe, H. J., Werdan, K., Zerkowski, H. R. (2011):
Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK aus dem Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Träger: Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
Online-Publikation;
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf
19. Drexel, H., Amann, F. W., Rentsch, K., Neuenschwander, C., Luethy, A., Khan, S. I., Follath, F. (1992):
Relation of the level of high-density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease.
Am J Cardiol 70(4):436-40.
20. D'Souza, S. P., Yellon, D. M., Martin, C., Schulz, R., Heusch, G., Onody, A., Ferdinandy, P., Baxter, G. F.(2003):
B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening
Am J Physiol Heart Circ Physiol 284(5):H1592-600.
21. Eberli, F., Windecker, S., Meier, B. (2000):
Angioplastieverfahren.
In: Hombach, V. (Ed.): Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag.
22. Forti, N., Diament, J. (2006):
High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. An update for clinicians.
Arc Bras Cardiol 87(5):671-679.
23. Fox, K., Garcia, M. A., Ardissino, D., Buszman, P., Camici, P. G., Crea, F., Daly, C., De Backer, G., Hjemdahl, P., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Morais, J., Pepper, J., Sechtem, U., Simoons, M., Thygesen, K., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, J., Dean, V., Deckers, J., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J., Zamorano, J. L.(2006):
Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2006):
Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology.
Eur Heart J (11):1341-81.
24. Galis, Z. S., Sukhova, G. K., Lark, M. W., Libby, P. (1994):
Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques.
J Clin Invest 94(6):2493-503.

25. Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C. K., Stankunavicius, R., Kolettis, G. J. (1987):
Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.
N Engl J Med 316(22):1371-5.
26. Glomset, J. A., Janssen, E. T., Kennedy, R., Dobbins, J. (1966):
Role of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase in the metabolism of high density lipoproteins.
J Lipid Res (5):638-48.
27. Goetze, J. P., Gore, A., Møller, C. H., Steinbrüchel, D. A., Rehfeld, J. F., Nielsen, L. B. (2004):
Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression.
FASEB J 18(15):1928-30.
28. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B., Dawber, T. R. (1977):
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study.
Am J Med 62(5):707-14.
29. Gottsauner-Wolf, M., Sochor, H., Moertl, D., Gwechenberger, M., Stockenhuber, F., Probst, P. (1996):
Assessing coronary stenosis. Quantitative coronary angiography versus visual estimation from cine-film or pharmacological stress perfusion images.
Eur Heart J 17(8):1167-74.
30. Han, B., Hasin, Y. (2003):
Cardiovascular effects of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin-1. Cardiovasc Drugs Ther 17(1):41-52.
31. Hänel, P., Andréani, P., Gräler, M. H. (2007):
Erythrocytes store and release sphingosine 1-phosphate in blood.
FASEB J(4):1202-9.
32. Herold, G. (2007): Koronare Herzkrankheit.
In: Herold, G. (Ed.): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln.
33. Heusch, G., Kleinbongard, P., Böse, D., Levkau, B., Haude, M., Schulz, R., Erbel, R. (2009):
Coronary Microembolization: From Bedside to Bench and Back to Bedside.
Circulation 120(18):1822-1836.
34. Horn, F., Lindenmeier, G., Moc, I., Grillhösl, C., Berghold, S., Schneider, N., Münster, B. (2003):
Der Lipoprotein-Stoffwechsel.
In: Horn, F., Lindenmeier, G., Moc, I., Grillhösl, C., Berghold, S., Schneider, N., Münster, B (Eds.): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 2. Ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

35. Hu, P. F., Chen, Y., Cai, P. F., Jiang, L. F., Wu, L. D. (2011):
Sphingosine-1-phosphate: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis.
Mol Biol Rep 38(6):4225-30.
36. Hug, J., Oswald, H., Fleck, E. (2000):
Quantitative Koronarangiographie.
In: Hess, O. M., Simon, R. W. R. (Eds.): Herzkatheter. Einsatz in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, New York. Springer .
37. Ikeda, M., Kohno, M., Yasunari, K., Yokokawa, K., Horio, T., Ueda, M., Morisaki, N., Yoshikawa, J. (1997):
Natriuretic peptide family as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 17(4):731-6.
38. Jana, A., Pahan, K. (2010):
Sphingolipids in multiple sclerosis.
Neuromolecular Med. 12(4):351-61
39. Jelkmann, W. (2005):
Blut.
In: Schmidt, R. F., Lang, F., Thews, G. (Eds.): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 29. Ed. Heidelberg: Springer Verlag.
40. Jin, Z. Q., Goetzl, E. J., Karliner, J. S. (2004):
Sphingosine kinase activation mediates ischemic preconditioning in murine heart.
Circulation 110(14):1980-9.
41. Karliner, J. S. (2009):
Sphingosine kinase and sphingosine 1-phosphate in cardioprotection.
J Cardiovasc Pharmacol 53(3):189-97.
42. Keul, P., Sattler, K., Levkau, B. (2007):
HDL and its sphingosine-1-phosphate content in cardioprotection.
Heart Fail Rev 12:301-6.
43. Kim, R. H., Takabe, K., Milstien, S., Spiegel, S. (2009):
Export and functions of sphingosine-1-phosphate.
Biochim Biophys Acta 1791(7):692-6.
44. Kimura, T., Tomura, H., Mogi, C., Kuwabara, A., Damirin, A., Ishizuka, T., Sekiguchi, A., Ishiwara, M., Im, D. S., Sato, K., Murakami, M., Okajima, F. (2006):
Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells.
J Biol Chem 281(49):37457-67.

45. Knapp, M., Baranowski, M., Czarnowski, D., Lisowska, A., Zabielski, P., Górski, J., Musiał, W.(2009):
Plasma sphingosine-1-phosphate concentration is reduced in patients with myocardial infarction.
Med Sci Monit 15(9):CR490-3.
46. Königshoff, M., Brandenburger, T. (2004):
In: Königshoff, M., Brandenburger, T. (Eds.): Kurzlehrbuch Biochemie.
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
47. Kontush, A., Therond, P., Zerrad, A., Couturier, M., Nègre-Salvayre, A., de Souza, J.A., Chantepsie, S., Chapman, M.J. (2007):
Preferential sphingosine-1-phosphate enrichment and sphingomyelin depletion are key features of small dense HDL3 particles: relevance to antiapoptotic and antioxidative activities.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 27(8):1843-9.
48. Koronargefäße und Herzinfarkt, Rehabilitation, AHB, AR,
Anschlussheilbehandlung bei Herzkrankheiten wie KHK, Angina pectoris.
Online-Publikation;
http://www.koronargefaesse.de/Symptome_Erkrankungen/symptome_erkrankungen.html
49. Krakau, I. (1999):
Koronare Stents.
In: Krakau, I. (Ed.) : Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
50. Krakau, I. (1999):
Perkutane transluminale Koronarangioplastie.
In: Krakau, I. (Ed.) : Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
51. Le Stunff, H., Milstien, S., Spiegel, S. (2004):
Generation and metabolism of bioactive sphingosine-1-phosphate.
J Cell Biochem 92(5):882-99.
52. Liang, F., Kapoun, A. M., Lam, A., Damm, D. L., Quan, D., O'Connell, M., Protter, A. A.(2007):
B-Type natriuretic peptide inhibited angiotensin II-stimulated cholesterol biosynthesis, cholesterol transfer, and steroidogenesis in primary human adrenocortical cells.
Endocrinology 148(8):3722-9.
53. Löffler, G. (2001):
Lipide.
In: Löffler, G. (Ed.): Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 4. Ed.
Berlin Heidelberg, New York: Springer Verlag.

54. Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2006):
Behandlung von Hyperlipoproteinämien.
In: Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (Eds.): Pharmakologie und Toxikologie.
Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 16. Ed.
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
55. Lupattelli G, Marchesi S, Siepi D, Bagaglia F, Palumbo B, Roscini AR,
Schillaci G, Vaudo G, Sinzinger H, Mannarino E. (2006):
Natriuretic peptides levels are related to HDL-cholesterol with no influence on
endothelium dependent vasodilatation.
Vasa 35(4):215-20.
56. Marx, S. O., Totary-Jain, H., Marks, A. R. (2010):
Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation in Restenosis.
Circ Cardiovasc Interv 4, 104-111.
57. Means, C. K., Brown, J. H. (2009):
Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart.
Cardiovasc Res 82(2):193-200.
58. Michaels, A. D., Klein, A., Madden, J. A., Chatterjee, K.(2003):
Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation
and myocardial oxygen uptake.
Circulation 107(21):2697-701.
59. Mitra, A. K., Agrawal, D. K.(2006):
In stent restenosis: bane of the stent era
J Clin Pathol 59(3):232-9.
60. Murata, N., Sato, K., Kon, J., Tomura, H., Yanagita, M., Kuwabara, A., Ui, M.,
Okajima, F. (2000):
Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including
lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions.
Biochem J 352 :809-15.
61. Ng, C. J., Wadleigh, D. J., Gangopadhyay, A., Hama, S., Grijalva, V. R.,
Navab, M., Fogelman, A. M., Reddy, S. T. (2001):
Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant
properties
and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low
density lipoprotein.
J Biol Chem 276(48):44444-9.
62. Nicholls, S. J., Cutri, B., Worthley, S. G., Kee, P., Rye, K. A., Bao, S., Barter,
P. J. (2005):
Impact of short-term administration of high-density lipoproteins and
atorvastatin on atherosclerosis in rabbits.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(11):2416-21.

63. Nickenig, G., Böhm, M. (2004):
Atherosklerose.
In: Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. (Eds.): Innere Medizin. 5. Ed.
München, Jena: Urban & Fischer Verlag.
64. Nishikimi, T., Maeda, N., Matsuoka, H. (2006):
The role of natriuretic peptides in cardioprotection.
Cardiovasc Res 69(2):318-28
65. Nofer, J. R., van der Giet, M., Tölle, M., Wolinska, I., von Wnuck Lipinski, K.,
Baba, H. A., Tietge, U. J., Gödecke, A., Ishii, I., Kleuser, B., Schäfers, M.,
Fobker, M., Zidek, W., Assmann, G., Chun, J., Levkau, B. (2004):
HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor
S1P3.
J Clin Invest 113(4):569-81.
66. Okajima, F. (2002):
Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine 1-
phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator?
Biochim Biophys Acta 1582:132-7.
67. Petrovic, D., Peterlin, B.(2005):
Genetic markers of restenosis after coronary angioplasty and after stent
implantation.
Med Sci Monit 11(4):RA127-35.
68. Post, M. J., Borst, C., Pasterkamp, G., Haudenschild, C. C. (1995):
Arterial remodeling in atherosclerosis and restenosis: a vague concept of a
distinct phenomenon.
Atherosclerosis 118 Suppl:S115-23.
69. Reiber, J. H., Serruys, P. W., Kooijman, C. J., Wijns, W., Slager, C. J.,
Gerbrands, J. J., Schuurbiers, J. C., den Boer, A., Hugenholtz, P. G. (1985):
Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial
dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms.
Circulation 71(2):280-8.
70. Reichart, B., Schmoeckel, M. (2006):
Herz und thorakale Gefäße.
In: Bruch, H. P., Trentz, O. (Eds.): Berchtold. Chirurgie. 5. Ed.
München, Jena: Urban & Fischer Verlag.
71. Reinecke, H., Budde, T., Breithardt, G. (2005):
Koronare Herzkrankheit.
In: Greten, H. (Ed.): Innere Medizin. Verstehen - Lernen - Anwenden. 12. Ed.
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
72. Rivera, J., Proia, R. L., Olivera, A. (2008):
The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity.
Nat Rev Immunol (10):753-63.

73. Romm, P. A., Green, C. E., Reagan, K., Rackley, C. E. (1991):
Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of
angiographic coronary artery disease.
Am J Cardiol 67(6):479-83.
74. Ross, R. (1993):
The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.
Nature 362(6423):801-9.
75. Ross, R. (2005):
Atherosclerosis - an inflammatory disease.
N Engl J Med 340(2):115-26
76. Ross, R., Glomset J., Harker L. (1977):
Response to injury and atherogenesis.
Am J Pathol 86(3):675-84.
77. Roviezzo, F., Brancaleone, V., De Gruttola, L., Vellecco, V., Bucci, M.,
D'Agostino, B., Cooper, D., Sorrentino, R., Perretti, M., Cirino, G. (2011):
Sphingosine-1-phosphate modulates vascular permeability and cell
recruitment in acute inflammation in vivo.
J Pharmacol Exp Ther 337(3):830-7.
78. Rudolf, M., Kuhlisch, W. (2008):
In: Rudolf, M., Kuhlisch, W. (Eds.):
Biostatistik. Eine Einführung für Biowissenschaftler.
Pearson Studium.
79. Sabbadini, R. A. (2006):
Targeting sphingosine-1-phosphate for cancer therapy.
Br J Cancer 95(9):1131-5.
80. Sanders Data Systems (2010): How QCA works.
Online-Publikation; <http://www.sandersdata.com/QCATEch.htm>
81. Sattler, K. J., Elbasan, S., Keul, P., Elter-Schulz, M., Bode, C., Gräler, M. H.,
Bröcker-Preuss, M., Budde, T., Erbel, R., Heusch, G., Levkau, B. (2010):
Sphingosine 1-phosphate levels in plasma and HDL are altered in coronary
artery disease.
Basic Res Cardiol 105(6):821-32.
82. Sattler, K., Levkau, B. (2009):
Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in
cardiovascular protection.
Cardiovasc Res 82(2):201-11.
83. Schwegler, J. (1998):
Herz und Kreislauf.
In: Der Mensch - Anatomie und Physiologie. 2. Ed.
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

84. Shaw, J. A., Bobik, A., Murphy, A., Kanellakis, P., Blombery, P., Mukhamedova, N., Woollard, K., Lyon, S., Sviridov, D., Dart, A. M. (2008): Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res.* 103(10):1084-91.
85. Statistisches Bundesamt Deutschland - Todesursachen in Deutschland Fachserie 12 Reihe 4 - 2010.
Online-Publikation;
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen,templateId=renderPrint.psml>
86. Sukhija, R., Aronow, W. S., Sureddi, R., Aleti, S., Molavi, B., Sachdeva, R., Mehta, J. L. (2007): Predictors of in-stent restenosis and patient outcome after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 100(5):777-80.
87. Tardif, J. C., Grégoire, J., L'Allier, P. L., Ibrahim, R., Lespérance, J., Heinonen, T. M., Kouz, S., Berry, C., Bassar, R., Lavoie, M. A., Guertin, M.C., Rodés-Cabau, J. (2007): Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 297(15):1675-82.
88. Theilmeier, G., Schmidt, C., Herrmann, J., Keul, P., Schäfers, M., Herrgott, I., Mersmann, J., Larmann, J., Hermann, S., Stypmann, J., Schober, O., Hildebrand, R., Schulz, R., Heusch, G., Haude, M., von Wnuck Lipinski, K., Herzog, C., Schmitz, M., Erbel, R., Chun, J., Levkau, B. (2006): High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation* 114(13):1403-9.
89. Tölle, M., Pawlak, A., Schuchardt, M., Kawamura, A., Tietge, U. J., Lorkowski, S., Keul, P., Assmann, G., Chun, J., Levkau, B., van der Giet, M., Nofer, J. R. (2008): HDL-associated lysosphingolipids inhibit NAD(P)H oxidase-dependent monocyte chemoattractant protein-1 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (8):1542-8.
90. Violaris, A. G., Melkert, R., Serruys, P.W. (1994): Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 90(5):2267-79.

91. von Birgelen, C., Hartmann, M., Mintz, G. S., Baumgart, D., Schmermund, A., Erbel, R. (2003):
Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound.
Circulation 108(22):2757-62.
92. von Eckardstein, A., Rohrer, L. (2009):
Transendothelial lipoprotein transport and regulation of endothelial permeability and integrity by lipoproteins.
Curr Opin Lipidol 20(3):197-205.
93. Weber, M., Mitrovic, V., Hamm, C. (2006):
B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide - Diagnostic role in stable coronary artery disease.
Exp Clin Cardiol 11(2):99-101.
94. WHO- The global burden of disease: 2004 update.
Online-Publikation;
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
95. Yamawaki, T., Yamada, A., Fukumoto, Y., Kishi, T., Sobashima, A., Kuwata, K., Nakamura, R., Sekiya, M., Ando, H., Okamatsu, S. (2007):
Statin therapy may prevent restenosis after successful coronary intervention, independent of lipid-lowering effect and CRP level.
Fukuoka Igaku Zasshi 98(6):260-9.
96. Yatomi, Y., Igarashi, Y., Yang, L., Hisano, N., Qi, R., Asazuma, N., Satoh, K., Ozaki, Y., Kume, S. (1997):
Sphingosine 1-phosphate, a bioactive sphingolipid abundantly stored in platelets, is a normal constituent of human plasma and serum.
J Biochem. 121(5):969-73.
97. Yatomi, Y., Ruan, F., Hakomori, S., Igarashi, Y. (1995):
Sphingosine-1-phosphate: a platelet-activating sphingolipid released from agonist-stimulated human platelets.
Blood 86(1):193-202.
98. Yoneyama, S., Arakawa, K., Yonemura, A., Isoda, K., Nakamura, H., Ohsuzu, F. (2003):
Oxidized low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol modulate coronary arterial remodeling: an intravascular ultrasound study.
Clin Cardiol (1):31-5.
99. Young, C. E., Karas, R. H., Kuvin, J. T. (2004):
High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease.
Cardiology in Review 12(2):107-119.

100. Zentrallabor Universitätsklinikum Essen Referenzwerteverzeichnis.
Online-Publikation;
http://www.uk-essen.de/zentrallabor/neu/zenlabhp/media/files/Refwert_2_2.pdf
101. Zhou, Q., Liao, J. K. (2010):
Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives -.
Circ J 74(5):818-26.
102. Zijlstra, F., van Ommeren, J., Reiber, J. H., Serruys, P. W. (1987):
Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the
physiologic significance of a coronary stenosis?
Circulation 75(6):1154-61.

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)
Tabelle 2	Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Einschlusses
Tabelle 3	Weitere Risikofaktoren der KHK zum Zeitpunkt des Einschlusses
Tabelle 4	Mediane der S1P-Parameter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Indexintervention
Tabelle 5	Anzahl der bei der Indexintervention implantierten Stents
Tabelle 6	Lokalisation der Zielläsionen bei der Indexintervention
Tabelle 7	Im Rahmen der PCI bei der Indexintervention durchgeführte, Restenose fördernde Prozeduren
Tabelle 8	Mediane wichtiger QCA-Parameter im Gesamtkollektiv bei der Indexintervention
Tabelle 9	Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention und des prozentualen Stenosegrades vor Stentimplantation
Tabelle 10	Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention innerhalb der Patientengruppen mit unterschiedlich starkem Befall der Koronararterien bei Indexintervention
Tabelle 11	Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention innerhalb der Patientengruppen mit unterschiedlich starker Ausprägung pektanginöser Beschwerden (CCS-Grad) bei Indexintervention und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests
Tabelle 12	Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention mit dem Wert des BNP bei Indexintervention
Tabelle 13	Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Prädiktorvariablen „S1P-Parameter bei Indexintervention“ und die Zielvariable „BNP bei Indexintervention“
Tabelle 14	Unterschiede der Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention zwischen Patienten mit einem BNP < beziehungsweise > 100pg/ml bei Indexintervention
Tabelle 15	Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention mit der Ejektionsfraktion bei Indexintervention

Tabelle 16	Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Prädiktorvariablen „S1P-Parameter bei Indexintervention“ und die Zielvariable „Ejektionsfraktion bei Indexintervention“
Tabelle 17	Darstellung der Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention und Wiedervorstellung (WV) und Ergebnisse der Signifikanztestung
Tabelle 18	Darstellung der QCA-Daten der Zielläsionen direkt nach Indexintervention und im Follow up
Tabelle 19	Korrelation der S1P-Parameter bei Indexintervention und des prozentualen Stenosegrades bei Wiedervorstellung (Restenose)
Tabelle 20	Mediane der S1P-Parameter bei Indexintervention in den unterschiedlichen CCS-Verlaufsgruppen
Tabelle 21	Korrelation der S1P-Parameter bei Wiedervorstellung mit dem BNP bei Wiedervorstellung

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Schematische Darstellung der Koronararterien aus Berchtold Chirurgie, 2004
- Abbildung 2 QCA-Durchführung
- Abbildung 3 Beispiel einer QCA einer RIVA-Stenose am Übergang Segment 6-7 eines Studienpatienten vor PCI, Darstellung des bearbeiteten koronarangiografischen Bildes und der ermittelten Gefäß- und Stenoseparameter
- Abbildung 4 Auftreten der Hauptrisikofaktoren der KHK im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Abbildung 5 Anzahl der betroffenen Gefäße im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Abbildung 6 Schweregrad der AP-Beschwerden im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Abbildung 7 ROC-Kurve des HDL-gebundenen S1P zur Unterscheidung der Patienten mit einer 1- versus 2-G-KHK
- Abbildung 8 ROC-Kurve des nicht-HDL-gebundenen S1P zur Unterscheidung der Patienten mit einer 1- versus 3-G-KHK
- Abbildung 9 ROC-Kurve der Ratio nicht-HDL-S1P / HDL-S1P pro Plasma-HDL-C zur Unterscheidung der Patienten mit einer 1- versus 3-G-KHK
- Abbildung 10 Flussdiagramm zum Studienablauf und Procedere bei Follow up.
- Abbildung 11 CCS-Verlauf: Änderungen der AP-Beschwerden der Patienten zwischen Indexintervention und Follow up.

Abkürzungsverzeichnis

1-GE	1-Gefäßerkrankung
1-G-KHK	1-Gefäß-KHK
2-GE	2-Gefäßerkrankung
2-G-KHK	2-Gefäß-KHK
3-GE	3-Gefäßerkrankung
3-G-KHK	3-Gefäß-KHK
ANP	Atrial natriuretic peptide
AP	Angina Pectoris
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare metal stent
BNP	Brain natriuretic peptide
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CF	Kalibrationsfaktor
CNP	C-type natriuretic peptide
DES	Drug eluting stent
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid

EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High density lipoprotein
ICAM-1	Interstitial cell adhesion molecule
Il-1	Interleukin-1
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	Monocyte colony stimulating factor
MLD	Minimal luminal diameter
NO	Nitric Oxide
Ox-LDL	Oxidiertes low density lipoprotein
PCI	Perkutane koronare Intervention
PDGF	Platelet derived growth factor

PG-I ₂	Prostaglandin I ₂
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronarangiografie
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RD1	Ramus diagonalis 1
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
ROC	Receiver Operating Characteristic
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SK	Sphingosin-Kinase
SVG	Saphenous vein graft
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor- α
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	Very low density lipoprotein
VSMC	Vascular smooth muscle cell
WHO	World Health Organisation
WV	Wiedervorstellung

Danksagung

Herrn Professor Bodo Levkau danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, der Patientendaten, sowie der konstruktiven Betreuung meiner Dissertation.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Katherine Sattler, für die geduldige und zeitaufwendige Begleitung meiner Arbeit. Mit ihrem wissenschaftlichen Rat und ihrer unermüdlichen Hilfe stand sie mir stets freundlich und motivierend zur Seite. Eine bessere Betreuerin hätte ich mir nicht wünschen können.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meinen Eltern Dr. med. Wolfgang Lehmann und Marie-Luise Lehmann danke ich für die immer liebevolle Unterstützung und Förderung. Sie haben immer an mich geglaubt und ohne sie stünde ich heute nicht dort, wo ich stehe. Meinem Vater gilt zudem ein Dank für die Auseinandersetzung mit dem Fehlerteufel, sowie meiner Schwägerin Dr. med. Salma Lehmann für die Hilfe bei Durchsicht und Formatierung der Arbeit.

Danke auch an meine besten Freundinnen Anja, Sarah, Daniela und Lucia dafür, dass sie 3 Jahre lang meine Launen ertragen und mich stets zum Durchhalten motiviert haben.

Ein letzter besonderer Dank gilt meiner verstorbenen Patentante Gaby Piechel, die immer an mich geglaubt und niemals das Vertrauen in meine Fähigkeiten verloren hat. Ihr ist diese Arbeit gewidmet.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

